

Г. В. МОРОЗОВ
Н. Н. БОГОЛЕПОВ

МОРФИНИЗМ





MO

Г. В. МОРОЗОВ
Н. Н. БОГОЛЕПОВ

МОРФИНИЗМ



Москва
Медицина.
1984

1
 2
 3
 4
 5
 6
 7
 8
 9
 10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100
 101
 102
 103
 104
 105
 106
 107
 108
 109
 110
 111
 112
 113
 114
 115
 116
 117
 118
 119
 120
 121
 122
 123
 124
 125
 126
 127
 128
 129
 130
 131
 132
 133
 134
 135
 136
 137
 138
 139
 140
 141
 142
 143
 144
 145
 146
 147
 148
 149
 150
 151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159
 160
 161
 162
 163
 164
 165
 166
 167
 168
 169
 170
 171
 172
 173
 174
 175
 176
 177
 178
 179
 180
 181
 182
 183
 184
 185
 186
 187
 188
 189
 190
 191
 192
 193
 194
 195
 196
 197
 198
 199
 200
 201
 202
 203
 204
 205
 206
 207
 208
 209
 210
 211
 212
 213
 214
 215
 216
 217
 218
 219
 220
 221
 222
 223
 224
 225
 226
 227
 228
 229
 230
 231
 232
 233
 234
 235
 236
 237
 238
 239
 240
 241
 242
 243
 244
 245
 246
 247
 248
 249
 250
 251
 252
 253
 254
 255
 256
 257
 258
 259
 260
 261
 262
 263
 264
 265
 266
 267
 268
 269
 270
 271
 272
 273
 274
 275
 276
 277
 278
 279
 280
 281
 282
 283
 284
 285
 286
 287
 288
 289
 290
 291
 292
 293
 294
 295
 296
 297
 298
 299
 300
 301
 302
 303
 304
 305
 306
 307
 308
 309
 310
 311
 312
 313
 314
 315
 316
 317
 318
 319
 320
 321
 322
 323
 324
 325
 326
 327
 328
 329
 330
 331
 332
 333
 334
 335
 336
 337
 338
 339
 340
 341
 342
 343
 344
 345
 346
 347
 348
 349
 350
 351
 352
 353
 354
 355
 356
 357
 358
 359
 360
 361
 362
 363
 364
 365
 366
 367
 368
 369
 370
 371
 372
 373
 374
 375
 376
 377
 378
 379
 380
 381
 382
 383
 384
 385
 386
 387
 388
 389
 390
 391
 392
 393
 394
 395
 396
 397
 398
 399
 400
 401
 402
 403
 404
 405
 406
 407
 408
 409
 410
 411
 412
 413
 414
 415
 416
 417
 418
 419
 420
 421
 422
 423
 424
 425
 426
 427
 428
 429
 430
 431
 432
 433
 434
 435
 436
 437
 438
 439
 440
 441
 442
 443
 444
 445
 446
 447
 448
 449
 450
 451
 452
 453
 454
 455
 456
 457
 458
 459
 460
 461
 462
 463
 464
 465
 466
 467
 468
 469
 470
 471
 472
 473
 474
 475
 476
 477
 478
 479
 480
 481
 482
 483
 484
 485
 486
 487
 488
 489
 490
 491
 492
 493
 494
 495
 496
 497
 498
 499
 500
 501
 502
 503
 504
 505
 506
 507
 508
 509
 510
 511
 512
 513
 514
 515
 516
 517
 518
 519
 520
 521
 522
 523
 524
 525

ББК 56.14

М 80

УДК 616.89-008.441.13—02:615.212.7:547.943

МОРОЗОВ Г. В., БОГОЛЕПОВ Н. Н. **Морфинизм.** — М.: Медицина, 1984, ил., 176 с.

Г. В. Морозов — акад. АМН СССР, директор ВНИИ общей и судебной психиатрии им. В. П. Сербского; Н. Н. Боголепов — проф., зав. лабораторией ультраструктуры мозга Института мозга Всесоюзного научного центра психического здоровья АМН СССР.

В монографии обобщены данные по клиническим аспектам морфинной наркомании, описано ее лечение. Представлено изменение ультраструктуры нервных клеток и синапсов в различных стадиях острой и хронической интоксикации морфином в эксперименте. Изложены механизмы развития толерантности, физической зависимости и абстинентного синдрома при морфинной интоксикации.

Для нейроморфологов и наркологов.

В книге 47 рис., 4 табл., библиография содержит 303 источника.

MOROZOV G. V., BOGOLEPOV N. N. **Morphinism.** Medicina Publishers. Moscow 1984 (quarter). 13 signatures, ill. Price-Printing — 10 000 copies. 4118000000.

G. V. Morozov, Member of the AMS of the USSR, Director of the All—Union Serbsky Research Institute of General and Forensic Psychiatry. N. N. Bogolepov, Professor, the head of laboratory, Institute of the Brain of the AMS of the USSR.

This study represents a general survey of data pertaining to clinical aspects of morphine addiction and the treatment of the disorder. Changes of the nerve cell ultrastructure during different stages of acute or chronic experimental morphine intoxication are described. Mechanisms of the development of tolerance, physical dependence, and the abstinence syndrome are considered.

The book is intended for neuromorphologists and narcologists.

Рецензент Э. А. БАБАЯН, канд. мед. наук, председатель Постоянного комитета по контролю наркотиков Министерства здравоохранения СССР.

М $\frac{4118000000-265}{039(01)-84}$ 169—84

© Издательство «Медицина». Москва. 1984

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие Э. А. Бабаян	3
Введение	7
Глава 1. Клинические аспекты морфинной наркомании	10
Глава 2. Роль различных образований мозга в реализации действия морфина на центральную нервную систему	32
Глава 3. Изменения ультраструктуры тел нервных клеток при острой морфинной интоксикации	37
Глава 4. Изменения ультраструктуры тел нервных клеток при хронической морфинной интоксикации	58
Глава 5. Патология дендритов при острой и хронической морфинной интоксикации	75
Глава 6. Изменения ультраструктуры синапсов при острой и хронической морфинной интоксикации	91
Глава 7. Изменения ультраструктуры нервных клеток в культуре тканей при воздействии морфина	115
Глава 8. Адренергические и холинергические механизмы в реализации действия морфина	118
Глава 9. Опиатные рецепторы	131
Глава 10. Механизмы развития толерантности, физической зависимости и абстинентного синдрома	134
Глава 11. Лечение морфинной наркомании	145
Заключение	154
Список литературы	161

CONTENTS

Preface, <i>E. A. Babayan</i>	3
Introduction	7
<i>Chapter 1.</i> Clinical aspects of morphine addiction	10
<i>Chapter 2.</i> Role of different brain structures in the effects of morphine on the central nervous system	32
<i>Chapter 3.</i> Changes of the ultrastructure of nerve cells bodies induced by acute morphine intoxication	37
<i>Chapter 4.</i> Changes of the ultrastructure of nerve cells bodies induced by chronic morphine intoxication	58
<i>Chapter 5.</i> Pathological changes of dendrites induced by acute or chronic morphine intoxication	75
<i>Chapter 6.</i> Changes of the ultrastructure of synapses induced by acute or chronic morphine intoxication	91
<i>Chapter 7.</i> Morphine induced changes of the ultrastructure of nerve cells in the tissue culture	115
<i>Chapter 8.</i> Adrenergic and cholinergic mechanisms involved in the development of morphine effects	118
<i>Chapter 9.</i> Opiate receptors	131
<i>Chapter 10.</i> Mechanisms responsible for the development of tolerance, physical dependence and abstinence syndrome.	134
<i>Chapter 11.</i> The treatment of morphine addiction	145
Conclusion	154
Bibliography	161

ПРЕДИСЛОВИЕ

В нашей стране последовательно осуществляется комплекс мероприятий по профилактике наркомании у отдельных людей и ликвидации причин и условий, способствующих возникновению этого заболевания.

Советский Союз является участником всех основных конвенций по контролю наркотических средств и психотропных веществ, в первую очередь Единой конвенции о наркотических средствах (1961) и Конвенции о психотропных веществах (1971), и выполняет все международные обязательства, предусмотренные указанными конвенциями в области борьбы с наркоманиями.

Эффективность борьбы с наркоманиями в нашей стране объясняется не только правовыми актами, но в первую очередь социальными условиями и всей государственной системой здравоохранения, обеспечивающей эффективное предупреждение и лечение наркоманий. Производство наркотических средств находится в ведении государства и удовлетворяет потребности только медицинских и научных учреждений. Правовые акты, направленные против наркомании, приняты на нескольких уровнях. Так, соответствующей статьей Закона о здравоохранении наркомании отнесены к категории социально опасных заболеваний. Лечение таких больных может быть принудительным. Уголовное законодательство союзных республик содержит статьи о запрещении посева и выращивания определенных культур как возможного сырья для получения наркотических средств (опийный мак, южно-чуйская и южно-маньчжурская конопля), статьи об ответственности за хранение, отпуск и пересылку наркотических средств, за хищение наркотиков, незаконное изготовление, хранение и сбыт наркотических средств, за склонение лиц, особенно несовершеннолетних, к употреблению наркотических средств.

Другим уровнем правовых актов следует считать правовые акты Министерства здравоохранения СССР и союзных республик, регламентирующие назначение, применение, хранение наркотических средств и лечение больных наркоманиями. Так, наркотические лекарственные средства выдаются только для медицинских целей, по особым номерным рецептурным бланкам, подлежащим специальному учету. В аптечных и лечебных учреждениях наркотические лекарственные средства хранятся в особых условиях и регулярно осуществляется контроль за их расходом. Специальными приказами Министерства здравоохранения СССР регламентированы учет, общее и принудительное лечение больных наркоманиями.

Эти мероприятия в сочетании с деятельностью государства по повышению благосостояния и культурного уровня населения нашей страны обусловили отсутствие сколько-нибудь значительных контингентов больных наркоманиями, сокращение заболеваемости наркоманиями и исчезновение ряда форм наркоманий в нашей стране. В частности, прогрессивно снижается число больных морфинной

наркоманией, преимущественно связанной с неправильными медицинскими назначениями или использованием морфина не в медицинских целях.

Психиатры и наркологи зачастую используют термины, не отражающие полностью юридические, социальные и медицинские аспекты рассматриваемой проблемы. Чаще привлекаются клинические термины, что для проблем наркологии не всегда приемлемо.

Так, термины «наркотические средства», «наркомания» уже стали достоянием не столько медиков, сколько юристов, социологов, общественных деятелей. Эти понятия используются в определенном смысле (в первую очередь юридическом и социальном) как в международных договорах и конвенциях, так и в национальных законодательствах.

Термин «наркотическое средство» объединяет три критерия: медицинский, социальный и юридический. Они взаимно зависимы и в правовом аспекте обязывают признавать средство наркотическим только вместе взятые: если соответствующее вещество, лекарственное средство оказывает такое специфическое (стимулирующее, седативное, галлюциногенное и т. д.) действие на центральную нервную систему, что приводит к его немедицинскому применению (медицинский критерий); если это немедицинское применение принимает такие масштабы, что приобретает социальную значимость (социальный критерий); если исходя из этих двух предпосылок соответствующая инстанция, на то уполномоченная (в нашей стране — министр здравоохранения СССР), это средство признала наркотическим и включила в список наркотических средств (юридический критерий). Отсутствие одного из этих критериев не дает основания считать медицинское или химическое вещество (синтетическое, биологическое, растительное) наркотическим средством, если даже оно может быть предметом злоупотребления и привести к болезненному состоянию.

Ряд терминов используется в уголовном законодательстве, и использование определенного названия повлечет за собой и применение соответствующей статьи в национальном уголовном кодексе законов.

Терминология имеет также исключительно важное значение и при оформлении международных конвенций. Применяя термин «наркотические средства», необходимо рассмотреть вопрос о нотификации и в установленном порядке о включении этого вещества в соответствующие списки Единой конвенции. При этом следует учитывать законодательные акты, предусматривающие лимитирование производства тех веществ, которые именуются наркотическими, согласование объема производства с международными контрольными органами, а также регулярную информацию ООН по вопросам производства, потребления, экспорта и импорта этих веществ. Наркотические вещества подлежат экспорту и импорту только в рамках Единой конвенции 1961 г. со взаимной информацией сторон и контрольного органа ООН.

Таким образом, недопустимо применение казалось бы совершенно понятного термина «наркотическое средство» к любому веществ-

ву на основании его фармакологических свойств. Необходимо учитывать медицинские, юридические и социальные аспекты употребления этого вещества.

По международному и национальному праву, в частности, в соответствии со скому, наркотическим средством может именоваться только вещество или лекарственное средство, которое оказывает соответствующее действие на центральную нервную систему, являющееся причиной повторного его потребления не для медицинских целей. При этом учитывается социальное значение потребления данного вещества не для медицинских целей. Кроме того, злоупотребление новыми веществами или лекарственными средствами долго может не принимать масштабов социального явления.

Термин «наркомания» определяется не только и не столько с клинических позиций, сколько с медико-юридических и социальных. Термин «наркомания» применим только к злоупотреблениям теми веществами или лекарственными средствами, которые признаны законом наркотическими. Это вызвало необходимость введения дополнительного термина «токсикомания» для определения в клинике злоупотребления соответствующими веществами или лекарственными средствами, не признанными законом наркотическими.

Понятие «наркотические средства», как и термины «наркомания» и «токсикомания», могут изменяться в зависимости от юридического признания соответствующего вещества наркотическим и, наоборот, после его исключения из числа наркотических.

Таким образом, после юридического акта признания вещества наркотическим у больных, которым ранее был установлен диагноз «токсикомания», он будет заменен диагнозом «наркомания». Необходимо отметить, что в отличие от других заболеваний диагнозы «наркомания» и «токсикомания» могут трансформироваться, в то время как клиническая картина остается без изменений.

Как уже указывалось, в нашей стране наркомании не являются сколько-нибудь значимой социальной или медицинской проблемой. Однако к этому заболеванию сохраняется научно-исследовательский интерес, так как дальнейшее углубление знаний о причинах этого заболевания послужит предпосылкой для разработки более эффективных мер профилактики и новых средств лечения. Особенно это относится к морфину, поскольку он широко используется в медицинской практике и соответственно может вызвать наркоманию у отдельных лиц. В медицинской практике его пока не удастся полностью заменить другими препаратами. В связи с этим изучение действия морфина на организм животных и человека остается актуальным.

*Председатель Постоянного комитета
по контролю наркотиков
Министерства здравоохранения СССР
Э. А. Бабаян*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А	— аксон
АЗ	— активная зона синапса
АС	— агранулярная сеть
В	— вакуоль
ГК	— глиальная клетка
ГМ	— гранулярный материал
ГС	— гранулярная сеть
Д	— дендрит
ДПО	— деструкция пресинаптического отростка
КМ	— клеточная мембрана
КР	— колба роста
КСН	— крупные синаптические пузырьки
Л	— лизосома
М	— митохондрия
МВ	— мультивезикулярное тело
МК	— мембранные комплексы, появляющиеся в нейропе при патологии
МТ	— миелиноподобное тело
НК	— новообразованный контакт
ОГ	— гранула с осмиофильным центром (осмио- фильная гранула)
ОД	— очаговая деструкция дендрита
ОДЦ	— очаговая деструкция цитоплазмы тела нерв- ной клетки
ОП	— пузырьки с осмиофильным содержимым (ос- миофильные пузырьки)
П	— полисомы
ПАС	— пузырьки агранулярной сети
ПМ	— пресинаптическая мембрана
ПО	— пресинаптическое окончание
ПОСТМ	— постсинаптическая мембрана
ПП	— пузырьки, покрытые дополнительной оболоч- кой
СА	— скопление мелких ветвей аксонов
С	— синапс
СП	— синаптические пузырьки
Т	— глыбка тигроида
Тр	— трубочки
Ф	— фибриллы
Ц	— цитоплазма нервной клетки
Ш	— шипик
Я	— ядро
Яд	— ядрышко

ВВЕДЕНИЕ

Для здравоохранения ряда стран проблема наркомании остается актуальной, что обусловлено как клиническими особенностями заболевания, так и условиями его возникновения.

В настоящее время большое число врачей, социологов, юристов, экономистов и публицистов, а также представителей общественности занимаются проблемами наркомании — одного из самых отвратительных и страшных зол XX века. Несмотря на принимаемые меры, в ряде стран Запада отмечается тенденция к увеличению числа наркоманов, в том числе детей и подростков, а также трагических последствий употребления наркотических веществ. По мнению некоторых авторов, в мире насчитывается около миллиарда наркоманов. Даже если эта цифра завышена, она все же тревожит и заставляет искать активные меры борьбы с этим злом.

Социологи капиталистических стран единодушно отмечают, что к употреблению наркотиков приводит стремление уйти от проблем сегодняшнего дня, от эксплуатации человека человеком, забыть хоть на какое-то время об инфляции, безработице, войнах и т. д. Неуверенность в завтрашнем дне, отсутствие перспективы и идеалов — вот что толкает людей, в первую очередь молодежь, к наркотикам.

В нашей стране наркомания лишена этих социальных корней и поэтому не имеет широкого распространения. Однако важность проблемы наркоманий заставляет продолжать интенсивные исследования механизмов их развития, лечения и профилактики.

В литературе имеется большое число клипических работ и исследований морфинизма, выполненных с использованием биохимических и фармакологических методов, но морфологические исследования морфинизма единичны.

Литература, посвященная различным аспектам наркомании, позволяет сделать вывод о том, что механизмы нарушения психической деятельности можно выяснить лишь при комплексном клинко-экспериментальном изучении воздействия наркотического вещества. Для этого необходимо использовать современные электронно-микроскопические, электрофизиологические и биохимические методы. Морфологические исследования позволяют наиболее четко показать пластичность мозга и закономерности структурной реорганизации различных образований мозга, лежащие в основе изменений личности.

Цель настоящей работы — сопоставить современные представления о клинике морфинной наркомании с результатами экспериментальных исследований, в частности, показать функциональные и биохимические нарушения при наркомании, изменения ультраструктуры клетки и первого центра при формировании зависимости от наркотика и абстиненции. Комплексное клинко-экспериментальное исследование позволяет расширить представления о том, чем определяются патологические поведенческие реакции при острой и хронической морфинной интоксикации.

Модель морфинной интоксикации как наиболее типичной формы наркомании помогает, с одной стороны, понять механизмы наркотического воздействия этого вещества и наметить некоторые патогенетические пути лечения наркомании, а с другой стороны, раскрыть ряд закономерностей структурно-функциональной организации мозга в целом, особенности организации и реорганизации различных образований и систем мозга и их взаимосвязей, показать роль патологических изменений ультраструктуры отдельных нейронов и констелляций нейронов в изменении поведенческих реакций и т. д.

Основой монографии являются клинические наблюдения за больными, которые находились на обследовании и лечении во Всесоюзном ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательском институте общей и судебной психиатрии им. В. П. Сербского.

В работе сопоставлены клинические данные и результаты экспериментальных исследований метаболизма центральной нервной системы, полученные во ВНИИ общей и судебной психиатрии им. В. П. Сербского, и экспериментальные данные лаборатории ультраструктуры мозга Института мозга ВЦНЗ АМН СССР.

Как большинство исследователей, мы использовали в эксперименте линейных белых крыс. Изучали изменения ультраструктуры различных образований мозга: некоторых ядер гипоталамуса, таламуса, зрительной, сенсомоторной, лимбической областей коры полушарий большого мозга, а также коры лобного полюса. Мы стремились установить изменения нервных клеток при однократном и хроническом воздействии морфина, а также их обратимость при различных дозах и сроках введения препарата.

Для однократного введения мы использовали морфина гидрохлорид в дозе 10, 30, 60 мг/кг, для хронического (10—20—40 дней) — одну и ту же (30, 60 мг/кг) или возрастающую дозу препарата (от 30 до 96 мг/кг за 26 дней; от 30 до 144 мг/кг за 40 дней; от 30 до 480 мг/кг за 20 дней).

Начальная доза определяется четким фармакологическим эффектом, формированием в последующем физической зависимости, отсутствием симптомов отравления. Доза 30 мг/кг является среднетоксической, ее широко применяют в физиологических и биохимических исследованиях морфина на крысах. Введенная крысам в два приема, т. е. по 15 мг/кг внутривентрально 2 раза в день, она является оптимальной для формирования физической зависимости.

Специальные серии экспериментов проводили, чтобы изучить формирование синдрома абстиненции, для чего сначала крысам в хроническом эксперименте (20 дней) ежедневно вводили морфин в одной (30 мг/кг) или в возрастающих дозах, а затем прерывали введение; через 1, 3, 7, 16 дней крыс забивали и их мозг исследовали.

Материал для электронно-микроскопического исследования готовили по общепринятой схеме. Фиксация, дегидратация, заливка и контрастирование подробно описаны нами ранее [Боголепов Н. Н., 1976].

Кроме того, мы использовали метод Ниссля для выявления изменений структуры нервных клеток на светооптическом уровне и

методы серебряной импрегнации, которые позволяли показать некоторые признаки изменений дендритов, так как методом электронно-микроскопии изменения дендритов выявлялись особенно отчетливо.

Был также использован метод изучения «полутонких» срезов (0,5—1 мкм), которые были получены с помощью пиромитомата или ультратомата.

Понять закономерности воздействия морфина на метаболизм нейронов (в частности, принципиально важного вопроса о включении морфина в обмен клеток) помогло электронно-микроскопическое исследование первых клеток в культуре нервной ткани из симпатического ганглия, подвергнутых воздействию наркотика.

Данные о влиянии морфина на метаболизм биогенных аминов разноречивы, и мы провели специальное исследование по этому вопросу. Изучали концентрацию катехоламинов, норадреналина и дофамина и их основных метаболитов — норметанефрина и гомованилиновой кислоты в коре полушарий большого мозга, полосатом теле, гипоталамусе и среднем мозге. В этих экспериментах морфин вводили в дозе 15 мг/кг, материал исследовали через 1 ч после введения. Активность моноаминоксидазы исследовали также через 1 ч после введения 30 мг/кг морфина.

Кроме того, изучено действие морфина, вводимого путем микроинъекции в гипоталамус, на импульсную активность нейронов ретикулярной формации среднего мозга. Этим же методом изучалось воздействие морфина с медиаторами (ацетилхолином и серотонином).

Авторы приносят благодарность коллективу сотрудников ВНИИ общей и судебной психиатрии им. В. И. Сербского — Н. И. Анохиной, Н. К. Баркову, Н. Г. Уракову, Н. В. Енукндзе, Н. Б. Федоровой, Л. А. Романовой, Н. А. Христолюбовой, Л. А. Сурковой, Л. В. Васькиной, С. Н. Королевой, Г. В. Колушевой и Института мозга ВНИЦЗ АМН СССР — Л. Б. Вербицкой, Н. В. Викторову, Т. В. Воробьевой, Т. С. Матвеевой, В. А. Зеленину, Н. И. Павловской, А. С. Пушкину, Н. И. Яковлевой, А. В. Романчук, которые совместно с нами работали над этой проблемой.

Глава первая

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МОРФИННОЙ НАРКОМАНИИ

Наркомании, в том числе и такая характерная форма заболевания, как морфинная наркомания, отличаются прогрессивностью, соматоневрологическими и психическими осложнениями, высокой летальностью, обусловленными хронической интоксикацией. При благоприятных условиях наркомании быстро распространяются среди населения. Почти во всех странах мира употребление наркотических веществ в немедицинских целях уголовно наказуемо и лица, злоупотребляющие наркотическими средствами, постоянно находятся в конфликте с обществом и законом, поэтому при определении термина «наркомания» надо учитывать не только клиническое, но и юридическое его значение [Бабаян Э. А., 1982].

Эффективность предупреждения наркоманий среди населения зависит не только от юридически-правовых, законодательных и медицинских мероприятий, но и от научного подхода к причинам возникновения и распространения наркоманий среди определенных слоев населения, изучения особенностей клинической картины, особенно ее начальных этапов, и последующей динамики, патогенетических механизмов, обуславливающих формирование болезненной зависимости человека от наркотических веществ. Комплексное изучение наркоманий с использованием эпидемиологических, клинических, морфологических и патофизиологических подходов создает предпосылки для эффективной медико-социальной профилактики наркоманий, раскрытия природы заболевания и целенаправленного поиска новых эффективных средств лечения больных.

Несмотря на то что в нашей стране в результате осуществляемых с первых лет Советской власти общегосударственных и медицинских мероприятий по профилактике наркоманий они не являются ни социальной, ни медицинской проблемой, в стране проводятся планомерные исследования патогенеза, клиники, лечения и профилактики этого заболевания.

Для понимания общих закономерностей формирования, динамики и медико-социальных последствий наркоманий наиболее адекватна одна из форм этого заболевания — морфинная наркомания. Комплексный клинический, экспериментально-патофизиологический и морфологический подход к изучению морфинной наркомании определяется рядом факторов. Прежде всего морфину свойствен довольно выраженный паркогенный эффект, обуславливающий довольно быстрое формирование клинической картины наркомании. Морфин удобен и для экспериментов на животных, потому что допускает точную дозировку. Это обеспечивает возможность сопоставления клинических и экспериментальных данных с учетом воздействующих на органы животного доз наркотического вещества. Наряду с закономерностями, определяющими клиническую динамику всех наркоманий независимо от класса наркотического вещества, морфин-

ная наркомания имеет и специфические особенности, проявляющиеся в психопатологическом оформлении ряда симптомов заболевания.

Таким образом, несмотря на сокращающуюся долю больных морфинной наркоманией в общей структуре первично выявленных больных наркоманиями, оправдан выбор данной формы наркомании для комплексного клинико-экспериментального исследования.

Материалом для клинического исследования морфинной наркомании послужили данные о больных, прошедших на протяжении 10 лет через клинические и судебно-психиатрические отделения ВНИИ общей и судебной психиатрии им. В. И. Сербского. Одним из основных моментов профилактики наркоманий, в том числе морфинной, является устранение причин и условий приобщения будущего наркомана к употреблению наркотических веществ.

В последние десятилетия, как отмечают P. Kielholz (1972), D. Ladewig (1972), наряду с увеличением доли больных наркоманиями среди молодежи и женщин отмечается и изменение мотива приема наркотических веществ. Как свидетельствуют данные E. Baselga (1972) о факторах, обуславливающих формирование пристрастия к наркотикам, большинство обследованных больных наркоманиями стали употреблять наркотики для удовлетворения любопытства, при общении с окружающими или с целью на время забыть будничные трудности. Эти причины приема наркотиков особенно свойственны подросткам, у которых социальная зрелость отстает от физического развития.

Исследователи, стоящие на позициях примитивного психофизиологизма, несколько упрощенно объясняют причины начала наркогизации: диспропорция в социальном и физическом развитии способствует неуверенности, которая в свою очередь трансформируется в тревогу и агрессивность, что опять стимулирует усиление тревоги и неуверенности. Этот порочный круг якобы и заставляет подростка прибегать к приему наркотиков. Непосредственным поводом для приема наркотических веществ выступает не только стремление освободиться от тревоги или застенчивости, но и любопытство и необходимость признания «своим» в микрогруппе, употребляющей наркотики, и потребность в стимуляции воображения или желание испытать новые, таинственные ощущения (Хропика ВОЗ, 1971, 25, 10; WHO, STR, 1974, № 516).

Любопытство и чувство солидарности с членами группы, употребляющими наркотические вещества, являются одной из самых частых причин, побуждающих молодежь пробовать наркотики [Cohen H., 1969]. Однако, как отмечают G. Alampur, R. G. Swart (1969), приобщение подростка к неформальной группе, где употребляются наркотические вещества, уже можно рассматривать как первое знакомство с наркотиками. Стремление стать членом такой неформальной группы следует считать переходом к постоянному, регулярному употреблению наркотических веществ.

Другой не менее частой причиной начала систематического употребления наркотических веществ являются недостаточно продуманные медицинские назначения. Так, И. И. Капторович (1936) счита-

ет, что привыкание к наркотику после медицинского применения развивается приблизительно у половины больных. Это подтверждает и Н. В. Spear (1960), который установил, что в связи с традиционным применением препаратов опиия в медицинской практике в Великобритании было зарегистрировано 400 человек средних лет с лекарственной зависимостью, развившейся в процессе лечения при использовании препаратов опиия по назначению врача. Особенно важна роль этого фактора при формировании морфинной наркомании и наркоманий, возникающих при приеме лекарственных средств наркотического действия. Так, Р. О. Wolf (1957) нашел, что из 457 больных методоновой наркоманией, лечившихся в 1953 г. в США, более трети составляли врачи и обслуживающий медицинский персонал. Много лиц медицинских профессий было среди больных морфинной наркоманией, зарегистрированных в нашей стране в 20-е годы [Рапопорт А. М., Канторович Н. В., 1936].

И. В. Стрельчук (1956), изучив истории болезни 180 больных морфинной наркоманией, установил, что у 108 (60%) из них формирование морфинной наркомании было обусловлено врачебным назначением морфина для уменьшения боли вследствие ранений, контузий и хронических соматических заболеваний. Лишь 72 больных (40%) начали принимать морфин, подражая товарищу или по собственной инициативе. Однако наряду с причинами, обуславливающими первое употребление наркотиков, большое значение имеют и личностные особенности будущего наркомана. Определение особой личностной конституции, выявление психических аномалий, служащих предпосылкой для формирования наркомании при первом знакомстве с наркотиками, становятся одной из задач психиатрических исследований (WHO, STR, 1974, № 516). При таком подходе можно установить критерии «риска» наркомании в соответствующих условиях, а следовательно, и проводить целенаправленную профилактическую работу среди «угрожаемых» контингентов населения.

Уже в 20—30-х годах отечественные исследователи установили, что наркомания чаще развивается у неуравновешенных, психопатических личностей [Зиман Р. И., 1926; Кутанин М. Т., Шоломович А. С., 1928; Кондратченко А. И., 1930]. В. А. Гиляровский, Г. М. Богомолов (1923) считали, что увеличение частоты пограничных состояний в популяции, обусловленное военным травматизмом и экономической разрухой, стимулировало рост наркоманий в этот период в структуре первично-психической заболеваемости населения. И. В. Стрельчук (1949, 1956) также подчеркивает, что большинство морфинистов до формирования наркомании являются психопатическими личностями. Психопатические черты или личностные акцентуации у будущих наркоманов отмечают большинство исследователей, разрабатывающих клинические аспекты наркоманий [Стрельчук И. В., 1956; Пятницкая И. Н., 1956; Борисевич В. В., 1963, и др.]. Среди обследованных нами больных преморбидные личностные девиации в половине случаев оценивались как акцентуация и в другой половине — как психопатические проявления с социальной дезадаптацией. Наряду с личностными девиациями будущим нарко-

манам присущи и дефекты воспитания, нарушения социализации, проявляющиеся неустойчивостью побуждений и мотивов, отсутствием социально направленных стабильных интересов [Марков Н. Г., Исмаилов Б. И., 1976]. Дефекты воспитания у обследованных нами больных проявлялись как в родительской сверхопеке так и в пренебрежении воспитанием. В первом случае подавлялась самостоятельность ребенка, жестко регламентировался каждый его шаг и контролировались все знакомства. Это способствовало выработке таких черт характера, как эгоистичность, неуверенность в себе, неспособность к самостоятельному регулированию межличностных взаимоотношений, и в конечном итоге приводило к затруднениям в социальной адаптации в последующей жизни. Пренебрежение воспитанием, предоставление ребенку полной, бесконтрольной свободы способствовали раннему вовлечению будущего больного в различные «уличные» компании и развитию у него антисоциальных тенденций. Соотношение описанных условий воспитания у обследованных больных составляло 1:5.

Условия, в которых происходило первое знакомство с морфином, также были различными. Подавляющее большинство обследованных больных еще до первого употребления морфина знали о его наркотическом эффекте. Меньшая часть больных, лица с медицинским образованием, знали о наркотическом эффекте из лекций; у половины из них непосредственной причиной употребления морфина послужили любопытство, желание на себе испытать эффект препарата, а у другой половины — различные недомогания. Анальгезирующий эффект морфина позволял использовать его на первых порах, до возникновения эйфории, в сугубо медицинских целях. Все больные медицинской профессии сведения о наркотическом эффекте морфина получили от лиц ближайшего окружения, членов различных «уличных» компаний, употреблявших различные наркотические вещества, а не только морфин. Эти больные до первого приема морфина эпизодически употребляли другие наркотические вещества. Таким образом, среди данного контингента больных морфин стал предпочтительным в ряду других наркотических веществ.

Специфический эффект морфиновой эйфории за единичным исключением отмечается у больных после 4—8-й инъекции. В начале формирования наркомании морфин вводят большей частью подкожно и внутримышечно, не чаще одного раза в 5—30 дней. Частота введения определялась случайными причинами. С возникновения специфической морфиновой эйфории начиналось формирование морфиновой наркомании.

В обобщенном виде состояние эйфории больные описывают следующим образом: после введения морфина возникает непродолжительное специфическое ощущение тепла, своеобразного «внутреннего массажа», распространяющегося волнами по телу. На смену этому ощущению приходит «легкость», возникают «легкость и радость», чувство просветления в голове. Мысли приобретают четкость, «особую выпуклость». В последующем преобладают благодушное довольство, приятная истома, покой и расслабленность. На протяжении

2—4 ч человек находится во власти грезоподобных, быстро меняющихся приятных переживаний. Все окружающее кажется за пределами восприятия. Как в свое время писал Ш. Р. Гинне (1886), мысли превращаются в образы, которые следуют один за другим без усилий. Мало-помалу все становится смутным. Человек не чувствует своего тела, остается только мысль. Затем внешний мир исчезает, сохраняется лишь внутренний «восхитительный мир». Постепенно такое состояние сменяется поверхностным, легко прерываемым сном.

Своеобразие и необычность ощущений во время морфинной эйфории вызывают у больных стремление вновь и вновь испытать их. Нельзя не согласиться с И. И. Пятицкой (1975), которая считает специфическое ощущение наркотической эйфории первым и основным звеном формирующейся наркомании. Испытанное состояние эйфории обуславливает формирование психического влечения, психической зависимости (по терминологии ВОЗ) от морфина, регулярность, систематичность его употребления и при исчезновении защитных физиологических реакций возрастание толерантности к морфину.

Н. В. Eddy с соавт. (1965) определяют психическую зависимость от наркотика как состояние, при котором наркотик способствует возникновению чувства удовлетворенности, психического равновесия. Позднее экспертами ВОЗ психическая зависимость определялась как состояние, при котором наркотик или лекарственное средство вызывает чувство удовлетворения и психического подъема и которое требует периодически возобновляемого или постоянного их введения для того, чтобы испытать удовлетворение или избежать дискомфорта (WHO, STR, 1967, № 363).

Следует отметить, что понятие «наркомания» (независимо от ее вида) нельзя идентифицировать, как это делают некоторые зарубежные специалисты, с понятием «синдром зависимости» [Бабакин Э. А., 1982].

Как подчеркивает D. C. Cameron (1967), при определении психического влечения у больного к наркотику необходимо учитывать такие факторы, как место, которое занимают в жизни больного мысли о наркотиках, стремление больного своими действиями изменить свои жизненные ситуации и свое настроение, активность в поисках выхода из создавшегося положения или примирение с ним.

Формирование синдрома психической зависимости от морфина свидетельствует о том, что «в духовном мире наркомана возникла аффективно насыщенная привязанность, кататимно искажившая мышление и снизившая субъективную ценность прежних интересов» [Пятицкая И. И., 1975]. Можно говорить об известном параллелизме между интенсивностью первично возникшей морфинной эйфории и интенсивностью синдрома психической зависимости от него.

С формированием синдрома психической зависимости прием морфина становится систематическим. Частота его введения определяется в первую очередь возможностью достать наркотик. В этот пе-

риод больной устанавливает достаточно прочные контакты с другими наркоманами, они «признают» его «своим» и для него открываются пути нелегального приобретения наркотиков. Интенсивность синдрома психической зависимости и большая или меньшая доступность морфина определяют ритм наркотизации на начальном этапе формирования морфинной наркомании. Частота употребления наркотика различна, но сроки между повторными введениями морфина сокращаются.

Учащение наркотических эксцессов объясняется не только синдромом психической зависимости, но и уменьшением первоначального эйфоризирующего эффекта при повторных введениях морфина. Для достижения прежнего эффекта больные стремятся вводить наркотик значительно чаще, чем прежде, и вынуждены постепенно увеличивать его дозы. Уже на этом этапе морфин становится для больного основным жизненным интересом. Все жизненные, семейные и производственные ситуации больной расценивает только с одной позиции: облегчают или затрудняют они прием наркотика. Употребление наркотика больной обычно тщательно скрывает от окружающих, особенно от родственников. При перерыве в приеме морфина больной испытывает необъяснимую неудовлетворенность, немотивированное изменение настроения, снижение работоспособности, несобранность внимания. Подобные состояния проходят после приема морфина, что позволяет больному установить их связь с перерывами во введении наркотика. Это в свою очередь способствует преобладанию мыслей о морфине в сознании больного, и все его поведение начинает определяться поиском морфина и стремлением к повторной морфинной интоксикации. Совокупность указанных проявлений и составляет клиническую картину начальной стадии морфинной наркомании.

Как уже указывалось, темп формирования начальной стадии морфинной наркомании обусловлен в первую очередь учащением введения наркотика и увеличением его доз. В зависимости от индивидуальных различий в возможностях приобретения наркотика указанные симптомы формировались у большинства больных на протяжении первых 2—3 мес от начала употребления морфина. Следует отметить, что начальная стадия морфинной наркомании значительно короче, чем других форм наркомании. У обследованных больных она не превышала 2—6 мес. Приводим наблюдение.

Больной Ч-в С. А., 1953 г. рождения. Находился на лечении в клиническом отделении института с 15.04.77 г. по 15.07.77 г. Диагноз: морфинная наркомания, II стадия.

Наследственность не отягощена. Больной — единственный ребенок в семье. Беременность и роды у матери протекали без осложнений. Раннее развитие больного без особенностей, вовремя начал ходить и говорить. Отец по характеру настойчивый, властный, несколько замкнутый; целиком поглощен работой. Воспитание сына он практически полностью предоставил жене. Мать больного по образованию педагог, однако после рождения ребенка работу оставила, занималась домашним хозяйством. Больной считает мать схожей по характеру с отцом — «очень требовательная». Однако по отношению к сыну она всегда была мягкой и уступчивой. Больной воспитывался в условиях гиперопеки, каждый его шаг регламентировался матерью. Среди сверстников

бывал очень мало, друзей практически не имел и сам никогда не искал друзей с другими детьми. Всегда был отгорожен, замкнут, очень раним, чувствительен к малейшим замечаниям родителей, долго переживал их. Был впечатлителен, любил мечтать. Подолгу оставался один. Избегал игр, предпочитал чтение. Всегда был несколько человек и слаб. Боялся быть хуже других, и поэтому всегда отказывался участвовать в спортивных занятиях, особенно в традиционных — борьбе, скачках и т. п. По характеру очень самолюбив, не переносил, если в компании кто-либо пользовался большим авторитетом или успехом, чем он. В таких случаях всегда оставлял компанию, уходил, но при этом подолгу оставался «под неприятным впечатлением». Почти никогда не имел каких-либо увлечений, привязанностей, устойчивых интересов: «был ко всему холоден и равнодушен». В школе учился без большого труда, но особого желания учиться никогда не было — в школу «ходил по обязанности». После окончания школы поступил в институт, также выбрав профессию не по собственной инициативе, а под влиянием родителей. В институте учился средне, интереса к будущей работе не испытывал. Так же, как и в школе, в институте друзей не имел, с трудом заводил знакомства. К окружающим относился с превосходством. Его высокомерие было достаточно заметным и удерживало окружающих на расстоянии. Сексуальность была выражена умеренно. Не стремился активно заводить знакомства с девушками, так как «опасался неудачи и контакты имел только с теми из них, с кем успех был заранее известен». Курит с 16 лет. Первые попытки курения вызваны подражанием и сопровождались головкружением, головной болью, которые старался преодолеть, «чтобы самому себе доказать, что могу побороть слабость».

О действии наркотиков знал ранее из литературы, прежде всего «из записок детективов», посвященных описаниям подпольной торговли наркотиками. Раньше подобные описания в книгах большой воспринимал отвлеченно. Желания испытать их действие не было, поскольку даже алкогольное опьянение больному никогда не нравилось, «казалось, что и под действием наркотиков люди становятся такими же тупыми». Так же отвлеченно воспринималось и описание действия наркотиков в специальной литературе.

Когда впервые самостоятельно ввел себе внутримышечно 1 мл 1% раствора морфина, эта инъекция эйфории не вызвала, «было только легкое ощущение звона в голове». Следующую инъекцию сделал через день, в компании людей, с которыми поддерживал приятельские отношения. Двое из них не скрывали употребления наркотиков и даже бравировали этим. Во второй раз ввел себе 2 мл 1% раствора морфина, и эффект «превышал все ожидания». Через несколько секунд после введения ощутил «мягкую волну, идущую из низа живота, невыразимо мягким толчком вверх, наполняющую грудь теплом и поднимающуюся к голове. Это было настолько приятное ощущение, что оно превосходило все испытанное раньше. Оно было гораздо приятнее, чем опьянение, даваемое вином, сильнее даже сексуального оргазма». После этого голова «наполнилась слабым мелодичным звоном, напоминающим нежную музыку, окружающее уплывало, все тело стало легким, и эта легкость доставляла необыкновенное наслаждение. Теплая волна прекратилась через несколько секунд, но за эти секунды испытал такое наслаждение, какого не было никогда в жизни». Вслед за этим большой погрузился в мечты. «Все тело было расслабленным, не хотелось двигаться, не хотелось даже думать, мечты наплывали сами собой, все было как в приятном и легком сне, который нельзя пересказать, но который вспоминается очень долго и всегда хочется испытать его снова». Окружающего как будто не существовало, однако знал, что и его приятели испытывают такое же блаженство, как и он, и от этого они казались ему ближе, чем раньше. «Все их поступки и мысли стали мне близки, у них осталось только хорошее, думал о них, как об очень милых и сердечных людях». Такое состояние блаженства длилось около 3 ч, затем его интенсивность стала снижаться, было очень «жаль расставаться с мечтами, не хотелось, чтобы их сменила грубая реальная жизнь».

После этой инъекции желание испытать действие наркотиков стало постоянным. Начал запасать наркотические средства, «чтобы, введя их в удобное время, когда никто не сможет помешать, доставить себе удовольствие». Влечение к наркотикам никогда не исчезало. Сначала употребле-

ние наркотика определялось чисто ситуационными моментами: откладывал их введение, если были какие-либо важные дела или могли догадаться об этом родители. Первые полгода вводил морфин 1 раз в 2—3 нед. Всегда «предвкушал удовольствие, заранее ожидал тех приятных ощущений, которые появятся после укола». Через полгода заметил, что 2 мл 1% раствора морфина уже не дают столь интенсивного эффекта, как раньше. Постепенно стал увеличивать дозы и к концу первого года регулярной наркотизации стал вводить 8 мл внутримышечно.

Со слов «опытных» знакомых-наркоманов знал, что наибольший эффект достигается при внутривенном введении, поэтому стал упорно учиться делать внутривенные вливания сам себе.

Первый опыт самостоятельного внутривенного вливания также «был очень удачным». Вновь, как и раньше, возникло ощущение теплой волны, идущей от живота вверх. «Было ощущение невыразимого восторга, веселья и радости, много приятных образов теснилось в голове, пришло ощущение полета из-за легкости во всем теле, а вслед за этим — чувство полного покоя, отрешенности от всего реального, от всего грубого, что окружает в жизни. Остались лишь истома и покой». Больной также довольно быстро был вынужден увеличивать дозы для внутривенного введения. К концу первого года наркотизации максимальная доза составила 6—8 мл 1% раствора морфина. К этому же периоду относится возникновение абстиненции.

После прекращения действия морфина стал испытывать резкую раздражительность: «Выводили из себя любые мелочи, сразу взрывался, грубил даже родителям». Настроение становилось тревожным, мрачным, ничто не радовало. При возникновении трудностей в получении наркотиков через несколько дней воздержания стали возникать головные боли, ощущение тяжести в голове, нерезко выраженный насморк, чиханье, умеренная боль в кишечнике, иногда с поносом.

Более 2 лет тщательно скрывал прием наркотиков от родителей. Свое необычное состояние, связанное с действием морфина или абстиненцией, которое стали замечать родители, объяснял случайной выпивкой на вечеринках у друзей. Стал чрезвычайно тяготиться связью с компанией наркоманов, от которых постепенно попал в полную зависимость. Сам сообщил родителям о своем влечении к наркотикам после нескольких отлучек из дома на 4—5 дней. Просил отца не помещать его в больницу, а изолировать дома. На 10-й день домашней изоляции у больного появились признаки абстиненции: потливость, гиперемия лица, стал крайне раздражителен, настаивал, чтобы ему разрешили выйти из дома, «дали возможность работать». Еще через 2 дня внезапно состояние улучшилось: стал спокоен, приветлив, исчезла потливость, появился аппетит. Это окончательно убедило отца в необходимости положить сына в больницу. Родители восприняли заболевание сына как трагедию. Больной был направлен на лечение в Москву, «чтобы быть дальше от контактов со своей компанией наркоманов».

Физическое состояние. Дефектов физического развития нет. Кожные покровы бледные. Следов инъекций к моменту обследования нет. Нерезко выраженные тромбозы и варикозное расширение вен нижних конечностей. Внутренние органы при физикальном исследовании без особенностей. Симптомов органического поражения центральной нервной системы нет.

Психическое состояние. Сознание не помрачено, правильно ориентирован в месте и времени. Держится отгороженно. Неоткровенен, неохотно рассказывает о себе, оживляется лишь при длительной беседе, когда речь заходит об эйфоризирующем действии наркотиков, при этом становится возбужденным, многословно, подробно рассказывает о прошлых переживаниях и ощущениях, вызываемых наркотиками. Очень скупо сообщает о ритме наркотизации, дозах, о своих отношениях с наркоманами, о способах приобретения наркотиков. В целом суждения поверхностны. Опустошен, холоден. Увлечения и интересы вне сферы приема наркотиков крайне поверхностны. Профессionalmente малокомпетентен, нет глубоких специальных знаний, стремления к профессиональному росту и совершенствованию. Не имеет позитивных трудовых установок. Отсутствует эмоциональный контакт с родителями, не способен к сопереживанию, эгоцентричен. Легко раздражается, требует немедленно-

го удовлетворения желаний и капризов. Нетерпелив, невыдержан. Склонен к переоценке своих способностей. Считает себя незаурядным, чрезвычайно утонченным. Отношение к лечению негативное, говорит о сохраняющемся влечении к наркотикам. Не считает свое состояние болезненным.

Лечение. Литическое лишение наркотиков. В последующем больной получал дробные дозы инсулина, тизерцин, амитриптилин, меллерил. При выписке критическая самооценка формальная, твердой установки на полное прекращение приема наркотиков нет.

Больной родился и рос в наследственно не отягощенной и внешне благополучной семье, в условиях гиперопеки. Личность больного в преморбиде можно считать акцентуированной, сочетающей черты неуверенности и замкнутости. Необычность, специфичность ощущений, красочно описываемых больным, обусловили почти одномоментное формирование психического влечения к морфину. Особенность данного наблюдения состоит в относительно редкой наркотизации в начале употребления морфина: лишь к концу первых 6 мес от начала введения морфина ослабел первоначальный эффект, что потребовало увеличивая дозы, частоты введения морфина. В последующие полгода наркотизации больной перешел на внутривенные инъекции. В целом начальная стадия морфинной наркомании заняла более 6 мес. К особенностям формирования морфинной наркомании у данного больного следует отнести почти классическую картину морфинной эйфории, ее интенсивность и выраженность, предопределившие быстрое формирование психического влечения к наркотику и последующее поведение больного.

Дальнейшее употребление морфина приводит к формированию второй, развернутой стадии морфинной наркомании. Наряду с динамикой уже определившихся симптомов заболевания возникают новые, свойственные развернутой стадии, и в первую очередь такой важный диагностический синдром, как физическая зависимость.

Синдром физической зависимости рассматривается как своеобразное адаптивное состояние больного наркоманией, проявляющееся в интенсивных физических расстройствах при прекращении приема наркотического вещества. Как отмечают N. B. Eddy и соавт. (1965), абстиненция характеризуется комплексом специфических психических и физических симптомов, определяющихся прежде всего классом и фармакологическими особенностями наркотического вещества. Практически все исследователи считают формирование абстинентного синдрома наряду с синдромом психической зависимости и повышением толерантности к наркотикам признаком развернутой стадии наркомании [Стрельчук И. В., 1956; Ураков И. Г., Колесников А. А., 1979; Ураков И. Г. и др., 1979; Pescor M., 1939; Vogel V. H., Isbell H., 1949, и др.]. Абстинентный синдром при морфинизме, впрочем, как и при других формах наркомании, динамичен. В динамизме этого синдрома, как и в частных симптомах, его составляющих, заключена его диагностически-прогностическая ценность. Закономерно возникшая вследствие систематического приема морфина, он прежде всего свидетельствует о формировании качественно нового этапа заболевания. Фазы его развития и тяжесть клинических проявлений свидетельствуют о тяжести наркомании в целом. Динамика сформирова-

рованного абстинентного синдрома, соотношенная с динамикой других клинических проявлений наркомании, способствует прогностической оценке заболевания в каждом индивидуальном случае.

Абстинентный синдром при морфинизме по сравнению с другими формами наркомании формируется относительно быстро и с более тяжелыми клиническими проявлениями. Однако формирование абстинентного синдрома подчиняется общим закономерностям, присущим любой форме заболевания.

Начальные признаки формирующегося синдрома абстиненции при морфинной наркомании включают наряду с изменением психического состояния больного — чувством неудовлетворенности, напряженности, беспокойства — такие вегетативные явления, как расширение зрачков, слезотечение, насморк и чиханье, гусиная кожа. В дальнейшем наряду с усилением чувства напряженности и влечения к морфину (до непреодолимого) возникают перемежающиеся состояния озноба и жара, потливость, гиперсекреция слизистых оболочек, напряжение и боль в мышцах шеи, рук, ног, спины. Мышечная боль усиливается, на ее фоне возможны периодические судороги мышц ног. Психическая напряженность усиливается, настроение становится тоскливо-злобным. Больные двигательны беспокойны, не находят себе места и удобного положения тела, так как мышечная боль становится все интенсивнее. К ней присоединяется боль в желудке, кишечнике. Отсутствие аппетита сочетается с периодической рвотой, постоянными тенезмами и поносом. На высоте абстиненции у больных отмечаются субфебрильная температура, тахикардия и умеренная гипертензия. Анорексия, диспепсические явления, агитация в сочетании с двигательным беспокойством обуславливают значительное похудание. Характерно, что в период абстиненции состояние больного может значительно ухудшаться в связи с каким-либо соматическим заболеванием.

Описанная симптоматика острого периода абстиненции у больных морфинной наркоманией различна по продолжительности. Длительность абстиненции значительно варьирует у отдельных больных и определяется длительностью наркотизации, дозами морфина, стадией наркомании и рядом привходящих факторов (состояние больного перед абстиненцией, установка на прием морфина и т. п.). Острый период абстиненции может продолжаться от 1 до 4—5 нед. Однако и после ликвидации наиболее тягостных симптомов острого периода абстиненции могут долго сохраняться (до 1—2 мес) остаточные явления в форме непреодолимого влечения к морфину, пониженного настроения, дисфории или психического дискомфорта, астении, нарушения сна.

И. В. Стрельчук (1956) описал состояния морфинной псевдоабстиненции, возникающие у больных в период длительного (до года) воздержания от морфина. Подобные состояния провоцируются у больных, как правило, пребыванием в условиях, способствующих оживлению влечения к морфину (определенная обстановка, компания наркоманов, доступность шприцев и т. д.). Состояния морфинной псевдоабстиненции в целом повторяют симптоматику истинной

абстиненции и в ряде случаев могут служить причиной рецидива заболевания.

Как видно из приведенной клинической картины острой морфинной абстиненции, ее симптоматика в целом противоположна симптоматике острой морфинной интоксикации. По образному определению А. L. Tatum с соавт. (1929), абстиненция подобна замочной скважине: если ключ (морфин) выпут, то скважина повторяет рисунок ключа.

Наряду с формированием абстинентного синдрома изменяется влечение к морфину, которое становится непреодолимым.

Это непреодолимое влечение радикально влияет на поведение больного и определяет его. В связи с этим больные совершают различные противоправные действия, связанные с добыванием наркотиков [Исманлов Б. И., Ураков И. Г., 1977; Ураков И. Г. и др., 1979]. Частота и тяжесть правонарушений, как свидетельствуют данные ВНИИ общей и судебной психиатрии им. В. П. Сербского, особенно возрастают у больных во II стадии морфинной наркомании.

Извращенное действие морфина во II стадии морфинной наркомании проявляется в том, что он вызывает не столько эйфорию, сколько нормализацию психического и физического состояния. Действительно, если на начальной стадии формирования морфинной наркомании введение морфина сопровождается расслаблением, ощущением покоя и отказом от внешней активности, то вялый, астенизированный и депримированный больной во II стадии морфинной наркомании после введения наркотика оживляется, испытывает прилив энергии и способен к действию.

Во II стадии морфинной наркомании симптомы, сформировавшиеся в начальной стадии заболевания, претерпевают дальнейшую динамику. Толерантность к морфину продолжает возрастать, но с весьма различной скоростью. Это, по мнению N. B. Eddy (1941), O. Schanman (1952), объясняется тем, что чувствительность отдельных органов и систем к возрастающим дозам морфина неоднородна и очень переменчива.

Меняется картина морфинной интоксикации: эйфория, благодушные, грезоподобные фантазии, двигательная заторможенность, свойственные морфинной интоксикации начального периода, уступают место описанной выше стимуляции. Постинтоксикационный сон у больных во II стадии морфинной наркомании отсутствует.

Меняется и форма употребления морфина; II стадия заболевания сопровождается выработкой индивидуального ритма постоянной наркотизации. Больные нередко переходят от подкожного к внутривенному введению и употребляют наркотик не один, а 2—3 раза в сутки. Для усиления действия морфина больные нередко используют дополнительные средства и методы (временное постепенное снижение установившейся дозы, прием алкоголя, горячие ванны, дробное введение морфина и т. п.).

У больных во II стадии морфинной наркомании в периоде абстиненции можно установить определенные личностные изменения, преимущественно в форме заострения преморбидных черт и морально-

этического снижения. Больные эмоционально лабильны [Евдецкий И. И., 1954], у них чередуются периоды пониженного настроения, дисфорий с повышенной раздражительностью, утомляемостью и истощаемостью. Еще С. С. Корсаков (1901) отмечал, что больные наркоманиями легкомысленны, склонны к лжи, обману, нравственным извращениям и не способны ни к какой работе. По мнению М. О. Гуревича и М. Я. Серейского (1946), у больных наркоманиями интеллект долго остается сохранным, чего нельзя сказать об их поведении. Больные становятся равнодушными к своему дому и своим обязанностям, их помыслы заняты лишь получением наркотика и для этого они не брезгуют никакими средствами.

Характерологические изменения вследствие морфинной наркомании в форме заострения преморбидных личностных черт наиболее четко прослеживаются в период абстиненции.

У больных морфинной наркоманией даже с достаточно большой продолжительностью заболевания не отмечается выраженных и тяжелых форм интеллектуально-мнестического снижения.

Однако при длительном заболевании симптомы интеллектуально-мнестического снижения в abortивном виде присутствуют уже на высоте абстинентного состояния. Это позволяет нам, так же как и другим исследователям [Стрельчук И. В., 1956; Короленко Ц. П., Шматько Н. С., 1967; Ураков И. Г. и др., 1979], считать подобные признаки вторичными.

Таким образом, в отличие от больных другими формами наркомании, прежде всего гашишной и барбитуровой, больные во II стадии морфинной наркомании имеют заострение преморбидных личностных черт, постепенно становящееся психопатоподобным, асоциальное поведение и совершают правонарушения при относительно длительном сохранении интеллектуально-мнестических функций [Ураков И. Г. и др., 1980, и др.].

Больной К-в А. А., 1936 г. рождения. Находился на лечении в клиническом отделении института. Диагноз: морфинная наркомания, II стадия.

Наследственность нервно-психическими заболеваниями, туберкулезом, алкоголизмом и венерическими заболеваниями неотягощена. Родился первым в семье. Беременность и роды у матери протекали без особенностей. Отец в прошлом был администратором, в настоящее время пенсионер; по характеру суровый, властный, «крутой». Все свое время посвящал работе, в жизнь семьи не вмешивался, домашними делами и воспитанием детей занималась мать. Мать больного — женщина с претензиями, но уступчивая, безвольная. Больной воспитывался в условиях сверхопеки со стороны матери, от которой ни в чем не получал отказа. Мать предугадывала малейшие капризы сына, во всем потакала, окружающим постоянно говорила о больших способностях и красоте своего ребенка, предсказывала ему «большое будущее». Больной рос и развивался нормально. Из перенесенных заболеваний отмечает только детские инфекции без осложнений. Больному всегда были присущи безволие, эгоистичность, трусливость, лживость. Не умел справляться с трудностями, при конфликтах со сверстниками жаловался матери, а та требовала, чтобы родители наказали детей, обижавших ее сына. Дети не любили мальчика, не хотели играть и дружить с ним. Он считал, что они «ниже» и «хуже» его. В школе учился посредственно, не проявлял особой заинтересованности учебной или избирательного интереса к предметам. Отношения со школьным коллективом также оставались натянутыми; в случае затруднений пытался использовать авторитет отца.

После окончания школы поступил в военное училище, но уже через год был отчислен, поскольку перестал заниматься. Говорит, что разочаровался в учебе, так как в училище «слишком жесткая дисциплина». Через год поступил в институт. Не проявлял особого интереса к учебе, к своей будущей профессии. Учился посредственно, имел академическую задолженность.

После окончания института переменял много специальностей. К профессиональным обязанностям всегда относился формально. С коллегами держался высокомерно, заносчиво, поэтому отношения на работе всегда были напряженными. Считал, что руководство оценивает его ниже, чем он того заслуживает.

В 26 лет женился; сыну больного к моменту обследования 14 лет. С женой часто конфликтовал, воспитанием ребенка не занимался. Многократно изменял жене, не скрывал своих измен. Уходил к другим женщинам, затем возвращался в семью. В настоящее время оформил развод.

В возрасте 27 лет перенес менингоэнцефалит. Алкоголь употребляет с 17 лет. С 25 лет отмечает учащение алкогольных эксцессов, ставших почти ежедневными. Пил в компаниях с приятелями и знакомыми женщинами. Быстро возросла толерантность к спиртным напиткам, достигшая 1000 мл/сут. С 28 лет она снизилась до 500 мл/сут. Снижение толерантности к алкоголю совпадало с частой утратой количественного и ситуационного контроля (в этот период пил на работе).

Эпизодически возникала амнезия периодов опьянения, изменилась картина опьянения, в которой появились элементы агрессивности и возбуждения. После 30 лет практически полностью перестал пить.

Впервые ввел наркотики в возрасте 28 лет. Мотивом, по словам больного, послужило стремление купировать головную боль, периодически возникавшую после перенесенного менингоэнцефалита. Несколько первых введений 1-2 мл 1% раствора морфина полностью снимали или значительно ослабляли головную боль. Эйфоризирующего эффекта не было. Больной вводил морфин нерегулярно, только при сильной головной боли, 1 раз в 7-10 дней. Впервые почувствовал эйфорию после 4-й инъекции. Отмечает, что через несколько минут после подкожного введения 2 мл 1% раствора морфина появилось неведомое ранее сильное ощущение восторга, счастья, «невыразимого блаженства». Испытывал радость, полную отрешенность от забот и неприятностей. «Мысли текли быстро, свободно и радостно». Думалось «о чем-то приятном», во всем теле ощущалась легкость, «необычайная приятность». Наряду с этим испытывал прилив сил и выраженное сексуальное возбуждение.

Эти ощущения были настолько «свежи», сильны и приятны, что влечение к наркотику стало сразу же постоянным. Все время думал о том, чтобы повторить эти ощущения, не было никакого внутреннего противодействия влечению к наркотику: «Никогда не колебался, принимать или не принимать морфин». С этого времени введение наркотика регламентировали лишь внешние ситуационные факторы, в первую очередь возможность достать морфин. На протяжении 2 лет инъекции морфина делал 2-3 раза в месяц. Уже через полгода после начала регулярной наркотизации исчез желаемый эффект подкожно. Через год регулярного приема наркотика возникли первые признаки абстиненции спустя 24-48 ч после прекращения действия морфина: развивалась раздражительность, снижалось настроение, «чувствовал, что чего-то не хватает». Через 2 года после начала приема морфина оформились более четкие проявления физической зависимости от наркотика. При прекращении приема морфина спустя 1-2 дня у больного начинались сильная головная боль, головокружение, боль в области сердца, в суставах, мышечная боль в спине и конечностях. Испытывал разбитость, вялость. Аппетит отсутствовал, нарушался сон. Двигательное беспокойство, вспышки раздражения сменялись тревогой, подавленностью, тоской и заторможенностью. Это состояние пытался купировать алкоголем, но при опьянении головная боль усиливалась. Полностью прекратил употребление спиртных напитков.

Пытался смягчить расстройства при отсутствии морфина большим количеством крепкого кофе, горячими ваннами. Однако полностью эти явления не снимались. Такое состояние сохранялось 10-12 дней, симптоматика смягча-

К 32 годам суточная доза морфина увеличилась до 30—40 мл 1% раствора. Морфин вводил себе внутримышечно, равными порциями 3—4 раза в сутки. Семейные и производственные отношения больного наркомана, в раннее педер-жанский, эгоистичный, он теперь не терпел ни малейших возражений, по любому пустяку мог вспылить, накричать на жену и ребенка. Окончательно перестал заниматься домашними делами, воспитанием сына, исчезал из дома на несколько дней.

Переменял много мест работы и специальностей, но нигде долго не удерживался. При прекращении приема морфина становился настолько раздражительным, вспыльчивым, что не мог выполнять работу. Не выходил на работу и тогда, когда развивалось выраженное абстинентное состояние. К своим трудовым обязанностям относился формально, везде получал многократные взыскания. Распространил слух о том, что его отец страдает злокачественной опухолью и нуждается в обезболивающих препаратах. Под этим предлогом выпрашивал морфин в медицинских учреждениях. Руководители учреждений не раз предлагали своему сотруднику стационарное лечение наркомании. Каждый раз больной отрицал у себя заболевание и увольнялся с работы.

Первоначально родители отрицали наркоманию у сына. Мать больного считала, что на него «клеветают», ему «завидуют люди, работающие рядом с ним».

Впоследствии она была вынуждена признать, что сын употребляет наркотики, по ее отношению к сыну не изменилось: она по-прежнему оправдывала его, а употребление наркотиков объясняла тем, что он, «только чувствующий и первый», не сумел перенести «придинок» окружающих. Мать продолжала опекать больного: улаживала его семейные и производственные конфликты, добивалась госпитализации и сама же по первому его требованию настаивала на выписке. Больной работал нерегулярно, и его семья практически находилась на иждивении родителей. Больной многократно госпитализировался в психиатрическую больницу по месту жительства. Проводимое лечение (дезиптоксикационная и инсулипотерapia, нейролептики) способствовало купированию абстиненции. Терапевтическая ремиссия после выписки не превышала 1—1½ мес и целиком определялась возможностью приобрести морфин. После рецидива морфинизма за 3—4 нед больной возвращался к психодной суточной дозе — 35—40 мл 1% раствора морфина. Воздержание от наркотика определялось только ситуационным фактором: невозможностью достать морфин. Влечение к морфину сохранялось постоянно. Лишь в процессе психофармакотерапии (терален, галоперидол) влечение к наркотику снижалось, но не исчезало.

Физическое состояние. Правильного телосложения. Выраженный инфантилизм. Внутренние органы без особенностей. Симптомов органического поражения центральной нервной системы нет.

Психическое состояние. Сознание не помрачено, все виды ориентировки сохранены. Расстройств восприятия нет. Формальных и продуктивных расстройств мышления нет. В поведении утрированная корректность. В беседе стремится произвести возможно лучшее впечатление, пытается поддерживать разговор о литературе, искусстве, однако остается чрезвычайно поверхностным, формальным; речь шаблонна, запас знаний мал. Ограничен запас специальных знаний, отсутствует какой бы то ни было интерес к профессии. Нет теплоты к родным, к сыну равнодушен, не интересуется его судьбой. Критическая самооценка формальная, проскальзывает пренебрежение к наркоманам как к людям, «не испытавшим всей радости и блаженства». К моменту обследования эйфория ограничивается чувством расслабления, покоя, сонливостью и «отдалением от всего реального». Установка на отказ от приема наркотиков практически отсутствует.

Через день после поступления состояние больного изменилось: нарастают тревожность и напряженность. Жалуются на общую слабость, вялость, головную боль и усиливающуюся боль в области сердца, в мышцах спины, рук, ног и крупных суставах. Раздражителен, конфликтует с окружающими. Просит сделать ему «только одну инъекцию морфина» и тогда он «вновь станет человеком». Указанные явления нарастают день ото дня. Несмотря на литическое лишение морфина в течение 4 дней и назначение пирроксана и симпто-

матической терапии (дробные дозы инсулина, витамины, сердечные средства, физиотерапия), выраженное состояние абстиненции продолжалось около 2 нед. После ликвидации соматоневрологических проявлений абстиненции у больного оставалось пониженное настроение с оттенком напряженности, злобности. Постоянно вступал в конфликты с персоналом, не переставал выпрашивать «только одну инъекцию» морфина. Общался только с больными-наркоманами. Постоянно говорил о наркотиках, вспоминал ощущения, которые испытывал в состоянии наркотического опьянения. Окружающими не интересовался, не говорил о родителях, о семье. Легко раздражался, был истощен. Быстро уставал даже при самом небольшом физическом напряжении. Ел мало, неохотно.

В последующий месяц на фоне психофармакотерапии (терален, галоперидол, амитриптилин) напряженность уменьшилась, настроение несколько улучшилось. По-прежнему сохранялась истощаемость, быстро уставал. В отделении был практически бездеятельным, ничем не занимался. Общался с больными-наркоманами. Стремился в их кругу «произвести впечатление». Хвастливо рассказывал окружающим о своих возможностях приобретать наркотики, о своем высоком положении и положении родителей. Во время конфликтов был не сдержан,цензурно бранился, кричал, оскорблял окружающих. Ничего не читал, объясняя это тем, что «быстро устает, трудно запоминать прочитанное». На вопрос врача о дальнейших планах уклончиво отвечал, что попробует полностью отказаться от наркотиков. Критическая оценка своего состояния и ситуации отсутствует. Состояние больного еще не полностью нормализовалось, но он потребовал выписки и был в этом поддержан приехавшей за ним матерью.

Данный случай довольно иллюстративен для характеристики больных наркоманией, в частности морфиной. Больной происходит из наследственно не отягощенной, внешне «благополучной» семьи. Раннее и последующее развитие ребенка протекает в условиях гиперопеки матери, которая некритически оценивает способности и возможности своего первенца, всячески балует его и во всем потакает ему. Этим и обусловлены определенные характерологические девиации, вызванные искаженным воспитанием: эгоизм, лживость, трусость, стремление использовать служебное положение отца, неспособность контролировать свои потребности и поступки. Отсутствие «выдающихся» способностей в сочетании с переоценкой своей личности предопределили постоянство межличностных конфликтов, свойственных больному не только в период учебы в школе и институте, но и в период его работы. Таким образом, налицо оказались два фактора, обусловившие знакомство с наркотиками: характерологические девиации и воспитанная матерью жизненная установка «все дозволено».

Обращает на себя внимание и то, что эйфория развилась не сразу, а после 4—5 инъекций морфина. Однако типичная морфинная эйфория обусловила формирование наркомании в данном случае: становление синдрома психической зависимости от наркотика, переход к регулярному приему морфина и нарастание толерантности к нему. Особенностью данного наблюдения является быстрое формирование импульсивного влечения к наркотику и синдрома физической зависимости от него — морфиной абстиненции при прекращении употребления морфина. Интенсивная алкоголизация, быстро перешедшая в I стадию алкоголизма, сменяется приемом наркотиков. Параллельно оформлению основных симптомов морфиной

наркомании у больного относительно рано, на 4—5-м году систематического употребления морфина, возникает семейная, профессиональная и социальная дезадаптация, быстро нарастают изменения личности по типу заострения преморбидных личностных особенностей и формируются элементы интеллектуально-мнестического снижения.

Все это позволяет при поступлении диагностировать II стадию морфинной наркомании.

Если II стадии морфинной наркомании прежде всего свойственны усугубление и дальнейшая динамика симптомов начального периода заболевания и формирование качественно новых симптомов, относящихся к развернутому этапу заболевания, то для III стадии морфинной наркомании наряду с трансформацией уже имеющихся симптомов заболевания характерна более четкая клиническая очерченность медико-социальных последствий употребления наркотиков.

Больные в III стадии морфинной наркомании, как и ранее, систематически употребляют морфин. Однако при этом в известной мере меняются не только ритм наркотизации и форма морфинной интоксикации, но и толерантность к морфину и структура морфинной абстиненции.

В ряде наблюдений на фоне индивидуально стабильного ритма наркотизации мы отмечали своеобразные «сбои». У больных периодически без внешних провоцирующих факторов развиваются достаточно длительные состояния (до 2—3 нед) соматического неблагополучия. Больные в этот период испытывают непроходящее чувство вялости и слабости, значительного снижения работоспособности, безразличия к окружающему. В этот период у них не возникает непреодолимого влечения к морфину, а употребление привычных на данном этапе доз морфина в установившемся индивидуально ритме не смягчает описанного состояния. Больные вводят наркотик реже и в меньшей дозе. Особо следует отметить, что указанные состояния не сопровождаются сколько-нибудь выраженным обострением имеющихся заболеваний; усиления объективной клинической симптоматики врачи-интернисты также не отмечают. Спонтанно возникшие расстройства также самопроизвольно через 2—3 нед исчезают, и больные возвращаются к установившемуся ритму наркотизации и привычным дозам морфина. Подобные состояния чаще отмечены у больных, длительно употребляющих большие дозы морфина. Можно полагать, что эти аутохтонно возникающие состояния служат своего рода «предохранителями» в непрерывном патологическом процессе: они свидетельствуют о перегрузках гомеостатических механизмов.

В целом больным в III стадии морфинной наркомании свойственно известное снижение толерантности к морфину. Это особенно наглядно выступает при большой давности заболевания: даже максимальные дозы морфина не приводят к эйфории. В лучшем случае они предупреждают абстиненцию и помогают достичь «пьяного» уровня психического и физического комфорта. Мы намеренно бе-

рем это слово в кавычки, так как больные в III стадии заболевания никогда не достигают свойственных им в преморбиде или в начале болезни психической и физической работоспособности, активности и стеничности. На всем протяжении III стадии морфинной наркомании в состоянии и поведении больных преобладают астения, истощаемость, вялость. Таким образом, даже стимулирующий эффект морфина, выявляемый уже во II стадии морфинной наркомании, в III стадии становится относительным и не может в полной мере купировать свойственную больным постоянную анергию.

Меняются структура и характер абстиненции при перерывах в употреблении морфина; прежде всего она становится очень продолжительной. У наблюдаемых нами больных в III стадии морфинной наркомании абстиненция продолжалась 4—6 нед. Однако и после ликвидации симптоматики острого периода абстиненции больные на протяжении ряда недель испытывали физическую слабость, утомляемость, истощаемость, вялость, были двигателью заторможены. Структура самого абстинентного синдрома также претерпевает известную динамику. Так, в остром периоде абстиненции больные малоактивны, малоподвижны, настроению свойственны тоскливо-безнадежные тона. Вместо выраженной мышечной боли отмечаются лишь неприятные ощущения. Пульс замедлен, артериальное давление стойко и длительно снижено. Диспепсические явления, рвота и понос выражены, постоянно повторяются. Аппетит отсутствует. Отмечается значительное похудание, масса тела восстанавливается крайне медленно.

Последствия хронической наркотизации морфином особенно демонстративны в III стадии заболевания. Внешний вид больных кажется значительно старше своих лет. Зубы поражены кариесом, многие отсутствуют. Волосы и ногти становятся ломкими, теряют блеск. Кожа сухая, с желтушным оттенком, шелушащаяся, нередко пигментированная. При осмотре обращают на себя внимание следы инъекций морфина. Особенно демонстративно заращение вен, которые вследствие многочисленных нестерильных введений морфина приобретают вид плотных жгутов, по ходу которых отмечается гипестезия. Передко обнаруживаются расстройства координации и нарушения походки. На заключительном этапе морфинной наркомании выявляются разнообразные расстройства сердечно-сосудистой и дыхательной систем, печени. Указанные нарушения нервной системы и внутренних органов нельзя считать специфичными, свойственными только хронической интоксикации морфином. Это относится и к изменениям личности больных в III стадии морфинной наркомании. Наблюдающиеся у них элементы интеллектуально-эмоционального снижения, как правило, обратимы и при прекращении употребления морфина (самопроизвольного или в процессе терапии) они в известной степени нивелируются. Заострение преморбидных личностных черт, свойственное больным во II стадии морфинной наркомании, при переходе в последующую стадию также в известной мере сглаживается. Преобладают свойственные всем больным в III стадии заболевания выраженная астения и анергия. Однако эти

личностные изменения также неправомерно рассматривать как необратимый дефект личности, обусловленный длительной хронической интоксикацией морфином. Достаточно длительная спонтанная или терапевтическая ремиссия свидетельствует об известной регрессивности этих изменений. Даже в III стадии морфинной наркомании ряд больных сохраняют способность выполнять довольно высококвалифицированную работу. Проиллюстрируем это наблюдениями.

Больной Г-в Г. Г., 1924 г. рождения, находился на лечении в клиническом отделении института с 28.02.78 г. по 30.03.78 г. Диагноз: морфинная наркомания.

Наследственность не отягощена. Отец был строгий, требовательный, властный. Дети его боялись и слушались беспрекословно. Мать мягкая, сердечная. Родители жили дружно, заботились о детях, хотя и воспитывали их в строгости. Семья твердо придерживалась национальных традиций, в том же духе воспитывала детей.

Больной родился четвертым. Раннее развитие без особенностей. Рос живым, любознательным мальчиком. Рано научился читать и читал очень много. Был здоровым, крепким, практически ничем не болел. Пошел в школу 8 лет. Учился отлично, был прилежным и дисциплинированным. Все предметы давались одинаково легко. Особенно любил литературу и естественные науки.

После окончания 10 классов в 1941 г. поступил в институт, который окончил в 1946 г. В студенческие годы также прилежно учился, занимался общественной работой, изредка выпивал с товарищами, но тяги к алкоголю не испытывал. Оставался несколько замкнутым, застенчивым, мечтательным, много читал, писал стихи. В 1946 г. особенно увлекался поэзией, писал много стихов. Узнал от товарища, что морфин «способствует творческому подъему». После первой инъекции 2 мл 1% раствора морфина (подкожно) испытал необычайный «интеллектуальный подъем». Мысли текли легко и свободно. Всю ночь сочинял стихи. Одновременно испытывал чувство покоя и блаженства. Никаких неприятных ощущений после введения морфина не было, около 1½ мес вводил морфин эпизодически, 1 раз в 2—3 дня. Уже после 5-й инъекции первоначальная доза не вызвала прежнего эффекта. Увеличил дозу морфина до 3, а затем и до 4 мл, вводил его только подкожно. Через 1½—2 мес без приема наркотика становилось как-то не по себе, испытывал дискомфорт. С нетерпением ждал момента, когда сможет ввести морфин, и начал вводить его ежедневно. Постепенно увеличивал дозы. В течение 2 лет они возросли до 10 мл 1% раствора, еще через несколько лет — до 25 мл 1% раствора морфина. Стал вводить морфин 2 раза, а иногда и 3 раза в день. Вне состояния наркотизации был вялым, апатичным, работоспособность была снижена. После введения морфина испытывал бодрость, прилив сил и энергии; настроение изменялось, все видел в розовом свете. Казалось, что все может, все умеет, легко сочинял стихи. Каждый раз в состоянии наркотизации испытывал чувство полного покоя, удовлетворения и блаженства.

В 1947 г. женился, имеет двоих детей. От жены и родственников тщательно скрывал прием наркотика.

В 1954 г. в возрасте 30 лет после того, как жена узнала, что он употребляет морфин, впервые обратился за медицинской помощью и был госпитализирован. Тогда же впервые при прекращении приема морфина испытал длительное состояние абстиненции, сведения о которой сообщает лишь в общих чертах. Рассказывает, что лишение наркотика сопровождалось мучительной болью в суставах рук и ног, насморком, сильной потливостью. Совершенно отсутствовал аппетит, почти не спал по ночам, не находил себе места. После лечения ремиссия продолжалась 2 года.

В период воздержания от морфина несколько раз спонтанно возникало влечение к наркотику, но больным преодолевал его. В начале 1957 г. вновь стало доступным употребление наркотиков. Сразу же возобновилось сильное влечение к морфину. Попытка бороться с влечением, некоторое время удавалось воздерживаться. Затем «не удержался», решил «только один раз» ввести себе морфин, после чего возобновил систематическую наркотизацию. Быстро повышал дозы

наркотика: уже через $1\frac{1}{2}$ —2 мес суточные дозы морфина, как и прежде, достигли 25 мл 1% раствора, а через год 50 мл. Повторно лечился в стационарах 4 раза (1962, 1966, 1967, 1968), но нигде не оставался более 5 дней. В результате выраженных явлений абстиненции и главным образом из-за непреодолимого влечения к наркотикам добивался выписки и сразу же возобновлял наркотизацию. Несмотря на регулярное употребление морфина, продолжал продвигаться по работе, занимался научными исследованиями.

В 1964 г. защитил кандидатскую диссертацию, и через 2 года был приглашен на должность доцента на кафедру института. Морфин вводил себе утром перед работой и после возвращения домой, но иногда приходилось делать инъекцию наркотика и на работе. Формально с работой справлялся, по сам отмечает, что с каждым годом работать становилось все труднее и труднее: студенты раздражали, на занятиях испытывал вялость, часто не мог сосредоточиться. Жена отмечает, что с этого времени больной стал безразличен к детям, перестал интересоваться их делами, воспитанием, «был гостем в собственном доме».

В 1969—1970 гг. морфин совсем перестал вызывать эйфорию. Больной с этого времени перестал писать стихи, интересоваться творческой работой. Наркотик вводил только для того, чтобы как-то «нормализовать» свое состояние, поскольку вне состояния наркотизации совсем не мог работать, не удавалось сосредоточиться на чем-либо. Продолжал увеличивать дозы наркотика, стремясь добиться прежних ощущений, но это не удавалось. Последние 6 лет до поступления в клинику института суточная доза достигла 100 мл 1% раствора морфина, а в последнюю неделю перед настоящей госпитализацией — 120 мл. Если удавалось достать 5% раствор морфина, то вводил его в соответствующих дозах, которые распределял равномерно в течение суток, в том числе одну инъекцию делал ночью.

С конца 1977 г., в возрасте 53 лет, начал быстро худеть. Полностью исчез аппетит, по утрам появилась рвота. Возникли отеки на ногах. Испытывал сильную слабость, не мог работать. Находился на обследовании в терапевтическом стационаре. Выраженной патологии внутренних органов не обнаружено. В крови увеличенная СОЭ (до 60—63 мм/ч). Стал тревожным, ипохондричным. По собственной инициативе приехал в Москву на стационарное лечение.

Соматическое состояние. Питание понижено. Кожные покровы бледные, с желтоватым оттенком. Выраженные отеки голей и стоп. Одышка нет. В легких ослабленное везикулярное дыхание. Справа под лопаткой слышны сухие хрипы. Пульс 72 уд/мин, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, приглушенные. Живот мягкий, несколько втянут. Печень и селезенка не пальпируются. Дизурических расстройств нет.

Заключение терапевта: Токсическая кардиопатия. Токсическая нефропатия (протеинурия, гиалиновые и зернистые цилиндры в моче).

Нервная система. Зрачки расширены, S=D, их реакция на свет несколько ослаблена, на конвергенцию — удовлетворительная. Движения глазных яблок не ограничены. Оскал симметричен, язык по средней линии. Парезов нет. Мышечный тонус снижен. Сухожильные рефлексы равномерно оживлены. Патологических рефлексов нет, тремор пальцев вытянутых рук. В позе Ромберга устойчив. Пальценосовую и коленнопяточную пробы выполняет несколько неточно. Менингеальных симптомов нет.

Психическое состояние. Охотно вступает в беседу, подробно сообщает анамнестические сведения. Обнаруживает некоторые затруднения в датировании событий. Рассказывая о себе, подчеркивает свои достоинства, свои способности, «поэтический дар». Объясняет наркотизацию тем, что наркотики способствовали его творческим успехам. Ипохондричен, высказывает всевозможные тревожные опасения по поводу нарастающего истощения, отеков, повышенной СОЭ. Не верит, что эти явления связаны с наркотизацией. Подозревает у себя неизлечимые прогрессирующие заболевания, но сообщает, что в терапевтическом стационаре при обследовании никакого заболевания у него не обнаружено.

На следующий день после поступления у больного стали нарастать явления абстиненции. Появилась боль в конечностях, преимущественно в крупных

суставах, полностью пропал аппетит, больной перестал спать. Особенно ухудшилось состояние к вечеру этого дня и на другой день. Больной подвижно, как бы в прострации, говорит тихим, еле слышимым голосом. Время нами становится беспокойным, стопет, говорит, что умирает, просит срочно оказать ему помощь, жалуется на боль во всем теле, сильную слабость. Артериальное давление 100/70 мм рт. ст., пульс 88—92 уд/мин, дыхание частое, поверхностное.

Ввиду тяжелого соматического состояния больного было назначено литическое лишение наркотика в течение 4 дней в сочетании с пирроксаном (по 50 мг 6 раз в сутки). Параллельно капельно внутривенно вводили глюкозу с кокарбоксилазой, коргликоном, инсулином и витамином С. По миновании острых явлений абстиненции в течение недели оставались раздражительность, бессонница, общая слабость. В дальнейшем проводилось лечение сиднокарбом и амитриптилином. Перед выпиской состояние удовлетворительное. Отмечает отсутствие влечения к наркотику. В преувеличенных выражениях благодарит персонал отделения за лечение. Осознает, что длительная интоксикация морфином привела к ухудшению здоровья, но продолжает относиться к своей наркотизации с некоторой легкостью и в известной степени пытается оправдать себя.

Таким образом, у данного больного наследственность не отягощена и не отмечено каких-либо психопатических особенностей в преморбиде. Начало наркотизации относится к 22-летнему возрасту. После первой же инъекции морфия, которая не сопровождалась какими-либо неприятными ощущениями, испытал эйфорию; в дальнейшем никогда не пробовал употреблять другие наркотики. В течение 1½ мес употребление наркотика было эпизодическим, но уже в этот период толерантность к наркотику возрастала. В дальнейшем сформировалось выраженное влечение к наркотику, что обусловило ежедневный прием морфина. Суточная доза возросла сначала до 10 мл 1% раствора морфина подкожно, затем до 25 мл. Длительность формирования абстинентного синдрома определить трудно, так как на протяжении 8 лет не было перерыва в наркотизации. Однако об относительно раннем становлении физической зависимости от морфина свидетельствует то, что уже через 1½—2 мес от начала употребления наркотика у больного вне наркотизации отмечались плохое самочувствие и сниженная работоспособность.

В 1954 г. в стационаре у больного впервые наблюдалось развернутое состояние абстиненции с преобладанием соматовегетативных явлений, преимущественно боли в крупных суставах рук и ног.

После купирования абстиненции и лечения в стационаре наступила терапевтическая ремиссия, которая продолжалась 2 года. В период ремиссии несколько раз спонтанно возникало выраженное влечение к наркотику, но больному удавалось его преодолеть. К возобновлению наркотизации подтолкнула возможность доставать наркотические средства. Сразу же актуализировалось влечение к наркотику, быстро ставшее непреодолимым, и больной вновь начал употреблять привычный наркотик. Толерантность быстро возрастала: сначала доза достигала прежней величины, а затем возросла до 50 и в последние 6 лет — до 100 мл 1% раствора морфина в день.

Эйфория у больного всегда отличалась преимущественно стимулирующим эффектом, главным образом в интеллектуальной сфере.

Больной каждый раз испытывает прилив сил, энергии, легкость мыслей, особый «творческий подъем». Эйфоризирующе-стимулирующий эффект морфина исчез через 23 года. С этого времени введение наркотика требовалось только для поддержания нормальной жизнедеятельности. Однако и в этот период толерантность к морфину продолжала возрастать.

Все эти годы больной продолжал работать и формально с работой справлялся, но работоспособность у него постепенно снижалась, возникали легкие дисмнестические расстройства. Характер больного меняется: он становится замкнутым, безразличным к интересам семьи, детей. Наряду с этим обращают на себя внимание легкомыслие, поверхностность, легкость по отношению к наркотизации и всему, что с ней связано.

На относительно отдаленном этапе заболевания выявляются соматические нарушения, обусловленные хронической интоксикацией морфином: нарастает истощение, появляются токсическая кардиопатия и нефропатия.

В целом заболевание протекало относительно благоприятно. Только через 20 лет от начала наркотизации у больного появляются относительно резкие и неглубокие изменения личности, а соматические осложнения формируются еще позже. Работоспособность хотя и постепенно снижалась, но больной до последнего времени удерживался на работе, требующей известных творческих усилий.

Отсутствие эйфоризирующего действия морфина и нарастание соматических осложнений, в первую очередь резкого физического истощения, свидетельствуют о формировании III стадии морфинной наркомании.

По материалам ВНИИ общей и судебной психиатрии им. В. П. Сербского, больные в III стадии морфинной наркомании составили всего 8% (в начальной стадии — 14% и во II стадии заболевания — 78%) общего числа больных морфинной наркоманией, поступавших на судебно-психиатрическую экспертизу. Мы полагаем, что уменьшение частоты правонарушений у больных в III стадии морфинной наркомании обусловлено, с одной стороны, уже описанными выше изменениями формы потребления и влечения к морфину, а с другой — характерной для них постоянной и выраженной апатией, распространяющейся на все поведенческие реакции, включая и криминальное приобретение наркотика.

В заключение следует отметить, что ни у одного обследованного больного в анамнезе не было психотических состояний, обусловленных острой или хронической интоксикацией морфином или развившимся абстинентным состоянием. Ранее описанные у больных морфинной наркоманией в различных стадиях заболевания делирии, острые и затяжные психотические состояния и эпилептиформные припадки [Эрленмейер А., Сольс П., 1899; Шостакович В. В., 1935; Горовой-Шалтан В. А., 1942; Стрельчук Н. В., 1956] в нашей практике не встречались.

Приведенные данные об особенностях формирования и клинической динамике морфинной наркомании свидетельствуют о том, что

в основе заболевания лежат патогенетические механизмы, общие с другими формами наркоманий. Морфин, в отличие от других наркотических веществ, обладает большой наркогенностью, обуславливающей быстрое формирование основных клинических проявлений наркомании и ускоренный переход от одной ее стадии к другой. Больные относительно долго сохраняют интеллектуальные способности и не имеют специфических дефектов личности. Высокая наркогенность морфина выражается прежде всего в том, что, как свидетельствуют наши клинические наблюдения, различные проявления синдрома психической и физической зависимости от морфина, симптомы измененной реактивности организма на хроническую морфинную интоксикацию значительно опережают формирование психических и соматоневрологических последствий хронической интоксикации. Морфин наиболее удобен и для воспроизведения острой и хронической интоксикации в эксперименте на животных, он позволяет варьировать методы введения и точно дозировать вводимый наркотик.

Указанные особенности морфина создают условия для комплексного — клинического, патофизиологического в широком плане, морфологического — изучения его действия на различные структуры, органы и системы организма и соотнесения экспериментальных и клинических данных о патогенезе морфинной наркомании.

РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ МОЗГА В РЕАЛИЗАЦИИ ДЕЙСТВИЯ МОРФИНА НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Данные, полученные в эксперименте, позволяют раскрыть ряд существенных моментов в механизмах развития патологического процесса у человека. Такой подход весьма перспективен при изучении многих психических расстройств, и поэтому биологическая психиатрия приобретает в настоящее время все большее значение [Снежневский А. В., Вартамян М. Е., 1975]. Особенно успешно используют эксперимент для изучения различных форм токсикоманий.

При рассмотрении клинической картины морфинной интоксикации одним из первых возникает вопрос о вовлечении различных образований мозга. Известно, что не все структуры и системы мозга в равной степени участвуют в реализации действия морфина. Различные аспекты действия морфина при остром и хроническом введении опосредуются различными системами мозга.

Для механизмов и «точек приложения» действия весьма важное значение имеет обезболивающий эффект морфина, который, несомненно, связан с сенсорными системами, воспринимающими боль и зуд [R. F. Beers, E. G. Bassett, 1980].

Однако, несмотря на многовековое изучение механизмов боли и успехи фармакологии обезболивающих средств, до настоящего времени в этой проблеме остается много неясных и спорных положений. Установлено, что большую роль в восприятии боли играют центральные механизмы, так как морфин оказывает сравнительно слабое анальгетическое воздействие на периферические нервы.

Морфин влияет прежде всего на сложные полисинаптические системы. Моносинаптические рефлекторные дуги и наиболее просто организованные рефлекторные дуги, например, спинного мозга, меньше изменяются при воздействии морфина по сравнению с полисинаптическими системами, в которых принимают участие многочисленные вставочные нейроны, наиболее ранимые при введении морфина.

По-видимому, имеется определенная система нейронов, участвующих в восприятии боли и подверженных действию морфина. На это указывают данные о том, что морфин, введенный микроинъекционно в функционально идентифицированные нейроны спинного мозга кошек, оказывает избирательное депрессивное действие на болевые стимулы, но не влияет или влияет незначительно на «пеноциптивные» нейроны [Henry J. L., Neuman R. S., 1974; Neuman R. S. et al., 1974], т. е. на нейроны, отвечающие на неболевые раздражения кожи (обдувание воздухом, поглаживание кожи тонкой кисточкой, легкое прикосновение и т. д.). Введение налоксана снижает это угнетение функции нейронов, отвечающих на болевое раздражение кожи [Calvillo O., Henry J. L., Neuman R. S., 1974]. Влия-

ние морфина на нейроны задних рогов спинного мозга показано в работе F. J. Einspahr, M. F. Bersey (1980). В этих экспериментах установлено, что морфин влияет уже на уровне спинного мозга, однако этот эффект не очень выражен по сравнению с воздействием на вышерасположенные структуры переднего мозга.

Ряд авторов считают, что в механизме действия морфина на центральную нервную систему особое значение имеет его влияние на ретикулярную формацию. На непаркотизированных кошках А. В. Вальдман (1963) показал, что под воздействием морфина развивается синхронизация электрокортикограммы, что объясняется угнетением ретикулярной формации. Введение морфина подавляет активность как возбуждающих, так и тормозных нейронов гигантоклеточного ядра [Sun C. L., Gatipon G. R., 1976], играющего наиболее важную роль в передаче ноцицептивных импульсов среди других ядер ретикулярной формации. Кроме гигантоклеточного ядра, нейроны, наиболее чувствительные к морфину, локализуются также в каудальном ретикулярном ядре варолиева моста (моста мозга). Воздействуя на ретикулярную формацию, морфин оказывает существенное влияние на гипоталамус, зрительные бугры, кору полушарий большого мозга в результате функциональных изменений в активирующей восходящей системе ретикулярных нейронов.

Не только ядра ретикулярной формации, но и другие образования ствола мозга активно вовлекаются в реакцию при введении морфина [Rochat C. et al., 1982]. Об этом свидетельствуют угнетение дыхания, снижение артериального давления, изменение сердечной деятельности [Hurle M. A. et al., 1982], которые развиваются и у децеребрированных животных. Характерным симптомом при этом воздействии морфина является мiosis вследствие влияния наркотика на ядра глазодвигательного нерва. В ряде работ подчеркивается, что морфин оказывает заметное влияние на зрительную систему [West K. B. et al., 1982, и др.].

Электрическая стимуляция ядер шва и некоторых других точек вокруг сильвиева водопровода (водопровод мозга) вызывает анальгезию [Akil H., Liebeskind J. C., 1975; Proudfit H. K., Anderson E. G., 1975] или различные болевые ощущения [Дельгадо, 1955]. Разрушение ядер шва блокирует морфинную анальгезию [Redjemi E. et al., 1974; Proudfit H. K., Anderson E. G., 1975]. Микроинъекции морфина в область серого вещества вокруг сильвиева водопровода вызывают не только анальгезию и повышение чувствительности к слуховым, зрительным и тактильным раздражителям, но и развитие толерантности к морфину.

А. Herz (1972) считает, что структуры мозгового ствола играют ведущую роль в развитии зависимости от морфина и в возникновении абстиненции.

Участие центрального серого вещества и других образований вокруг сильвиева водопровода в реализации действия морфина можно сопоставить с данными о том, что стимуляция в области центрального серого вещества и прилегающих к ней структур вызывает диффузные болевые ощущения с яркой эмоциональной окраской, сопро-

возбуждающиеся вегетативными проявлениями [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976].

Заметное воздействие оказывает морфин на функции гипоталамуса, нарушая регуляцию гормональной системы, контроль температуры тела и т. д. В дальнейшем развивается «адреналовый стресс», который возникает вторично и является результатом вовлечения надпочечников и гипофиза в общую реакцию. Вследствие этого наблюдаются изменения в содержании глюкозы в крови, концентрации кортикостероидов, выделении гормонов щитовидной железы и т. д.

Многие авторы подчеркивали участие гипоталамических структур в механизмах развития морфинной интоксикации и зависимости от морфина.

Предполагают, что именно структуры гипоталамуса определяют потребление морфина, если экспериментальное животное само регулирует количество и ритм введения наркотика [Kerr F. L., Pozuelo J., 1972]. Под влиянием сравнительно небольших доз морфина (10 мг/кг) крысы усиливают самораздражение гипоталамуса электрическим током [Pert C. B. et al., 1975]. Существенную роль в реализации действия морфина играют структуры латерального гипоталамуса [Schenk S., Conpal A. et al., 1981].

При повреждении ядер вентральной группы латерального гипоталамуса блокируется потребление раствора морфина, даже если животному больше нечего пить, а разрушение более дорсальных отделов латерального гипоталамуса не влияет на прием растворов морфина. Это связывают с влиянием морфина на катехоламинергические системы, идущие через вентролатеральные ядра гипоталамуса или берущие в них начало. Особенно важную роль среди этих связей играет медиальный продольный пучок переднего мозга.

W. L. Kerr, J. Pozuelo (1971) показали ослабление абстинентного синдрома при разрушении вентромедиальных ядер гипоталамуса. Они же установили, что перерезка нигростриарных путей также облегчает синдром зависимости и уменьшает потребление наркотиков.

Однако нельзя считать, что морфин действует только на образования мозгового ствола и на ядра гипоталамуса. Топография его первоначального влияния на структуры мозга гораздо шире, на что указывают и результаты изучения клиники при морфинной интоксикации [Наджаров Р. А., 1968, и др.].

Важную роль в реакциях, развивающихся после введения морфина, играют некоторые ядра зрительного бугра и стриопаллидарной системы. Это особенно отчетливо проявляется в кататонических реакциях, вызываемых морфином, в возникновении стереотипных движений, изменении тонуса и т. д.

Наряду с «ноцицептивными» нейронами в спинном мозге и стволе мозга R. G. Hill, C. M. Perreg (1976) обнаружили также нейроны в ядрах зрительного бугра. М. В. Булаев, О. И. Чиченков (1975) считают, что анальгетический эффект морфина обусловлен блокадой проведения импульсов в латеральном спиноталамическом тракте на уровне зрительного бугра.

Морфин блокирует только болевую чувствительность, а, например, температурная или тактильная чувствительность, которая осуществляется теми же проводящими путями, остается intactной. А. В. Вальдман (1961), Л. Н. Синицын (1970, 1973) и другие авторы показали, что морфин не нарушает проведения возбуждения в афферентных системах, связанных со зрительными, слуховыми и другими специфическими видами чувствительности.

Несмотря на то, что кора полушарий большого мозга оказывается менее реактивной при прямом воздействии морфина, чем образования гипоталамуса или серого вещества вокруг IV желудочка и сильвиева водопровода, реакция коры полушарий большого мозга имеет первостепенное значение для развития наркомании и изменения поведенческих реакций. Это объясняется тем, что с корой полушарий большого мозга связаны психические функции, память и т. д. Кора полушарий большого мозга играет важную роль в организации и интеграции функций мозга, а также в сложных формах поведения. Без рассмотрения коры полушарий большого мозга невозможно объяснить механизмы действия морфина, особенно при хроническом введении, и закономерности развития наркомании. Только на уровне нейронов коры полушарий большого мозга болевые импульсы могут быть осознаны как боль.

В. В. Закусов (1943) показал, что если анальгетический эффект морфина связан с воздействием на подкорковые и стволовые отделы центральной нервной системы, то явления морфинизма и абстиненции служат прежде всего результатом нарушения функции коры полушарий большого мозга.

Различные области коры полушарий большого мозга в различной степени вовлекаются в этот процесс. Достаточно напомнить, что после лобэктомии абстиненция становится более легкой. Однако введение морфина практически не изменяет возбудимость нейронов двигательной области коры полушарий большого мозга. Это не случайно. О. С. Адрианов (1976) отчетливо показал своеобразие структурно-функциональной организации проекционных и ассоциативных областей коры полушарий большого мозга и особенности их роли в интегративной функции мозга и в сложных поведенческих реакциях.

Воздействие морфина и его производных на кору полушарий большого мозга определяет психотропные свойства этих препаратов, подчеркивает А. В. Вальдман (1972), который в течение многих лет детально изучал влияние морфина на функциональную активность различных образований мозга [Вальдман А. В., 1961, 1966, 1967].

В. И. Скоробогатов (1966, 1970) также отмечает особую реактивность коры полушарий большого мозга при введении морфина. Морфин заметно снижает функциональную активность нейронов коры полушарий большого мозга; при этом изменение функционального состояния коры полушарий большого мозга вызывается дозами, в 5—10 раз меньшими, чем вызывающие анальгетический эффект [Вальдман А. В., 1972].

В. К. Бондарь (1973) показал, что при отравлении морфином значительную роль играют изменения коры полушарий большого мозга: сначала возникает возбуждение коры, а затем ее истощение и паралич.

Таким образом, можно сделать вывод, что в мозге нет локальных «центров», которые служили бы мишенью для воздействия морфина. В различных аспектах действия наркотических веществ участвуют разные системы мозга, и можно говорить лишь о преимущественном вовлечении тех или иных систем и образований мозга в реализацию действия морфина, особенно при хроническом применении наркотика. D. H. Clouet (1973) пишет, что было бы ошибкой искать «начальные места» или «место» действия наркотиков в центральной нервной системе.

В то же время складывается впечатление, что специфические нарушения поведения и патология личности развиваются в результате структурно-функциональных изменений в первую очередь коры полушарий большого мозга. Влияние морфина на кору полушарий большого мозга развивается параллельно с воздействием на ядра гипоталамуса и ретикулярной формации, зрительный бугор, образования стрипаллидарной системы, мозгового ствола и т. д.

Одной из основных задач настоящей работы является изучение механизмов, лежащих в основе изменений психики и поведения человека, поэтому особое внимание привлекает кора полушарий большого мозга.

ИЗМЕНЕНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ТЕЛ НЕРВНЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРОЙ МОРФИННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Морфин и его производные оказывают на центральную нервную систему довольно быстрое и сильное действие, что уже подчеркивалось при описании клинической картины острой морфинной интоксикации.

В то же время патогистологические изменения клеток мозга, изучавшиеся рядом авторов с помощью светового микроскопа, весьма незначительны. Светооптическое исследование мозга экспериментальных животных, проведенное совместно с Т. С. Матвеевой, показало, что при длительном (40 дней) введении морфина в возрастающих дозах даже в наиболее чувствительных областях коры полушарий большого мозга не выявляется очагов выпадений нервных клеток — цитоархитектоника остается сохранный.

В отдельных клетках различных образований мозга наблюдаются умеренный хроматоллиз или незначительный гиперхроматоз, реже — умеренная вакуолизация. Создается впечатление, что реакция нервных клеток укладывается в рамки функциональных изменений или компенсаторно-приспособительных явлений, подробно описанных в работах А. И. Струкова, С. К. Лапина (1956), И. Е. Ярыгина, В. И. Ярыгина (1973) и др.

У людей при остром отравлении наблюдаются выраженный хроматоллиз, острое набухание, гомогенизирующие изменения нервных клеток. При хронической морфинной интоксикации некоторые авторы обнаруживали вакуолизацию, сморщивание, липидную дистрофию, даже расплавление и распад клеток. Наиболее часто у морфинистов, умерших от слишком больших доз морфина, морфологические изменения обнаруживались в коре больших полушарий и подкорковых образованиях. Однако тяжелые изменения клеток, описанные у морфинистов, по-видимому, не отражают реакции мозга на введение морфина и являются результатом сосудистых нарушений, гипоксии, неспецифических, посмертных изменений, предшествующих или сопутствующих заболеваниям.

У экспериментальных животных при токсических дозах изменения близки к наблюдаемым при алкоголизме, отравлении барбитуратами и другими подобными им веществами, т. е. отражают скорее токсическое воздействие, а не специфический эффект морфина, который более отчетливо выявляется в среднетоксических и терапевтических дозах. При введении токсических доз морфина иногда появляются ишемические изменения клеток и даже мелкие очаги некроза.

По-видимому, ишемические изменения отражают суммарный результат воздействия морфина непосредственно на нейроны и гипоксии мозга вследствие влияния морфина на кровеносные сосуды, кровообращение и дыхательный центр.

Изменения ультраструктуры нервных клеток при хронической морфинной интоксикации заметно отличаются от аналогичных при других формах психических расстройств. Такие исследования весьма трудоемки, поэтому нужно особо отметить работы Д. Д. Орловской с соавт. (1977), Д. Д. Орловской, Ю. И. Савулева, А. И. Ойфа (1978), посвященные ультраструктурным изменениям нервных клеток при шизофрении.

Ультраструктура нейронов различных образований центральной нервной системы в норме описана достаточно подробно. Обобщение накопленных фактов на определенных этапах развития современных представлений о строении нервных клеток и межнейронных связей было сделано в монографиях E. de Robertis (1964), E. Gray (1964), С. А. Саркисова, Н. И. Боголепова (1967), А. Питерса, С. Палей, Г. Уэбстера (1972), Н. И. Боголепова (1975) и др.

В этой работе ультраструктура нервных клеток в норме демонстрируется лишь для того, чтобы лучше показать изменения при воздействии морфина. Как правило, нейроны коры полушарий большого мозга контрольных животных содержат округлое, электронно-прозрачное ядро, расположенное в центре клетки. В ядре видно не большое количество хроматина. Цитоплазма содержит митохондрии, полисомы, гранулярную и агранулярную сеть, единичные лизосомы, мультивезикулярные тела и другие органеллы (рис. 1).

Для нашей работы важно обратить внимание на более или менее равномерное распределение в цитоплазме клетки цистерн гранулярной сети и полисом, хотя известно, что и в норме количество цистерн гранулярной сети, рибосом и полисом весьма различно и зависит от типа и функционального состояния нейрона, условий взятия материала. При светооптическом исследовании ряды трубочек гранулярной сети с прикрепленными к ним рибосомами (см. рис. 1) выявляются как скопления базофильного вещества или как глыбки тигроида. Сохранность, количество, распределение и локализация в цитоплазме элементов гранулярной и агранулярной сети служат одним из наиболее чувствительных и важных индикаторов состояния нервной клетки.

При электронно-микроскопическом изучении мозга экспериментальных животных прежде всего выявляется ряд изменений ультраструктуры тел нервных клеток. Первой реакцией нейронов коры больших полушарий экспериментального животного на введение морфина является хроматолиз, который наблюдается уже через 60 мин после инъекции наркотика в дозе 30—60 мг/кг. Обычно развивается периферический хроматолиз. При этом на периферии клетки заметно уменьшается количество полисом и элементов гранулярной сети, вследствие чего на краю клетки образуется полоса просветления (рис. 2); однако в периплазматической области количество полисом может быть даже несколько увеличено. В других нейронах количество элементов гранулярной сети и полисом уменьшается по всей клетке, и на фоне просветленной вследствие этого цитоплазмы более отчетливо выступают трубочки агранулярной сети и митохондрии. Однако процесс не доходит до тотального хроматолиза.

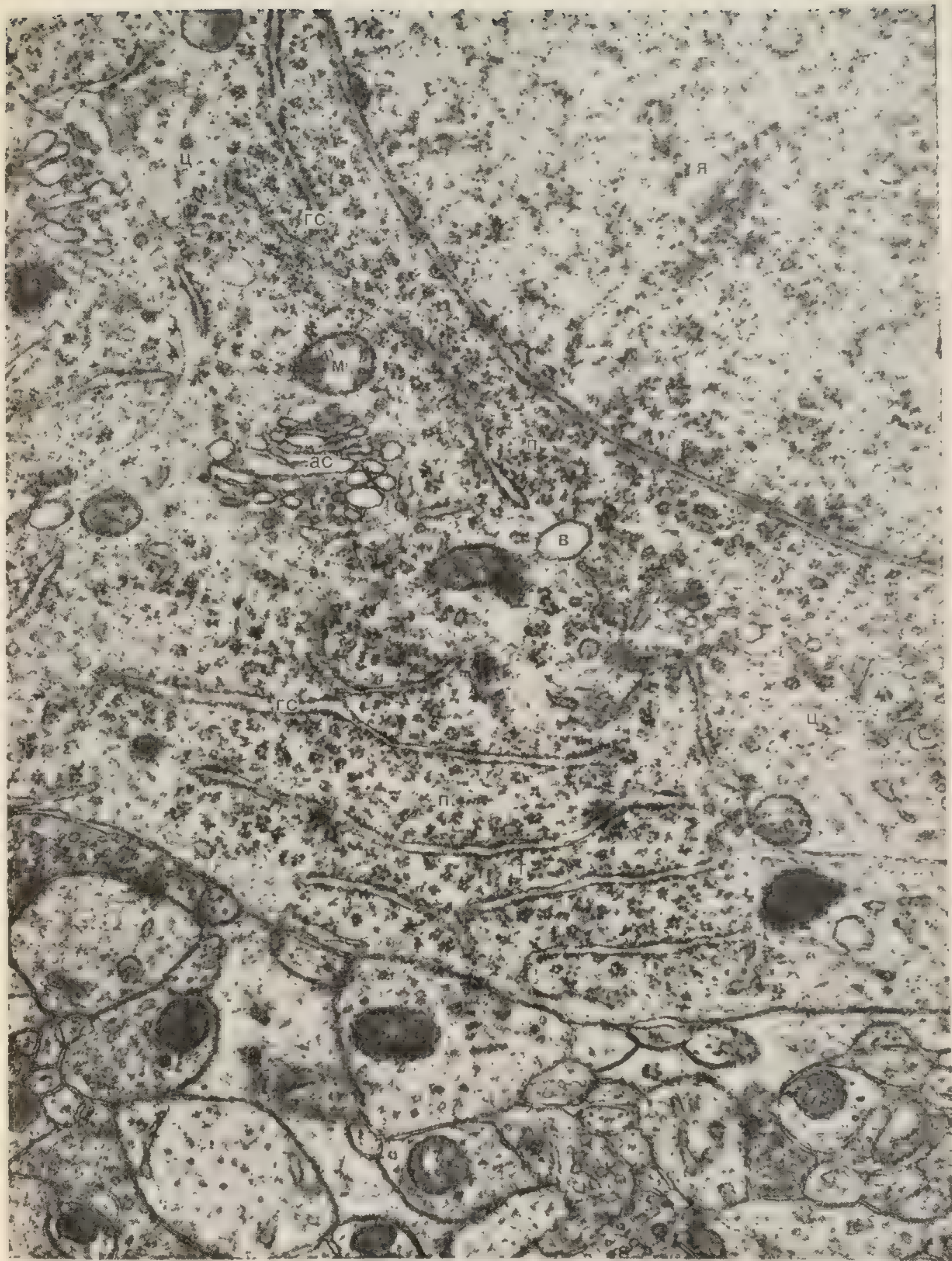


Рис. 1. Строение органелл тела нейрона (коры больших полушарий) в норме.
Ув. 15 000.

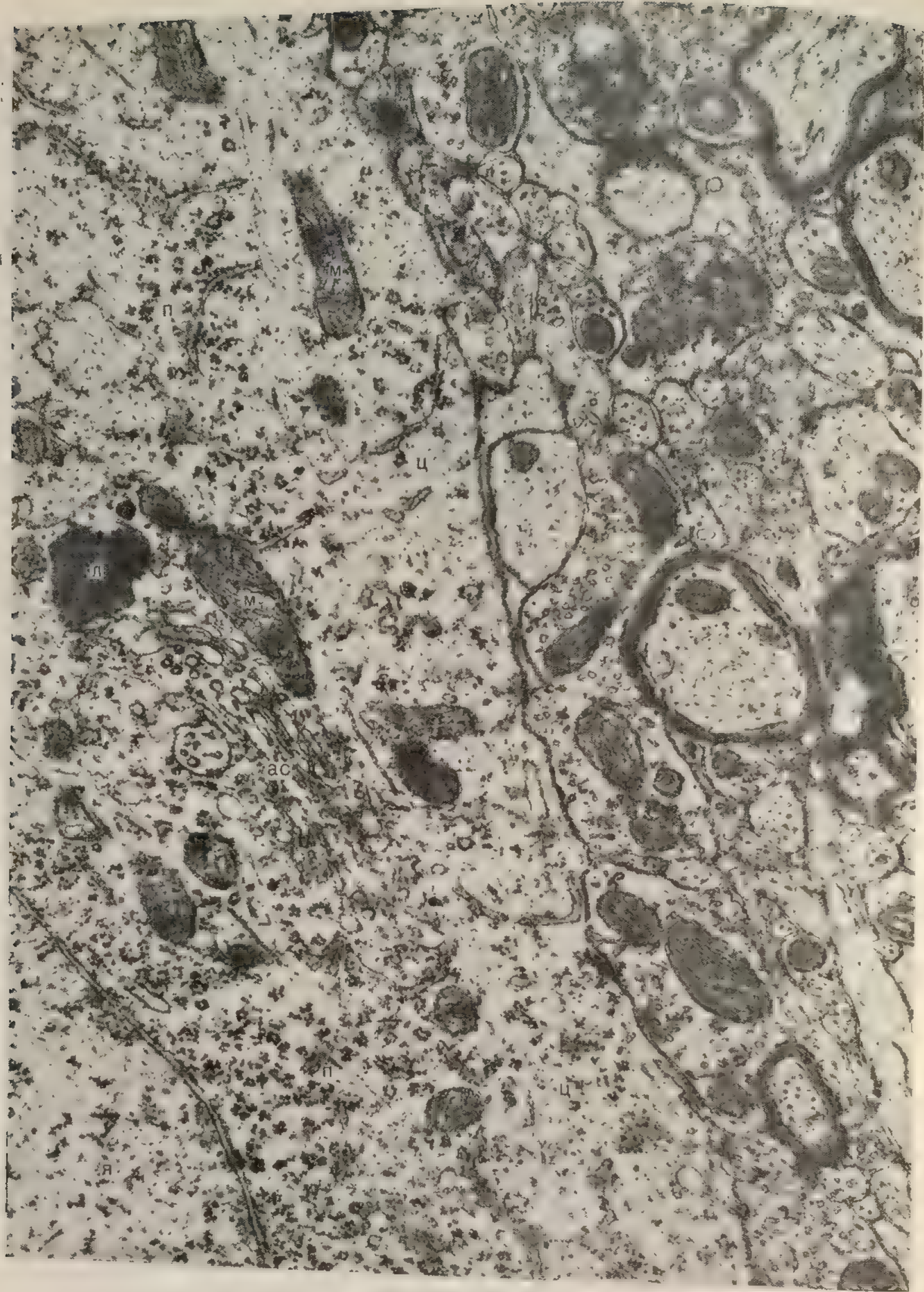


Рис. 2. Умеренный периферический хроматолиз и перинуклеарный гиперхроматолиз нейронов при острой морфинной интоксикации (60 мг/кг, через 1 ч).
Ув. 11 000.

При одноразовом введении морфина изменения ядра и ядерной оболочки выражены не очень отчетливо, хотя при хроническом введении морфина их реактивные изменения являются одним из существенных симптомов повреждения нервной клетки.

Хроматоллиз чаще наблюдается в мелких клетках, с небольшим количеством цитоплазмы и элементов эндоплазматической сети. В крупных нейронах изменения гранулярной сети менее значительны, трубочки с прикрепленными к ним рибосомами, организованные в глыбки тигроида, остаются сохранными, хотя количество свободных рибосом и полисом несколько уменьшается.

Заметной и ранней бывает реакция агранулярной сети. В норме агранулярная сеть представлена системой плотно упакованных, сравнительно немногочисленных цистерн и пузырьков. Цистерны агранулярной сети обычно располагаются вблизи от ядра нервной клетки.

При острой морфинной интоксикации уже через 60 мин после введения наркотика наблюдаются реактивные изменения агранулярной сети: ее элементы набухают, вакуолизируются, частично фрагментируются (рис. 3). Видно значительно большее по сравнению с нормой количество мелких везикулярных элементов, возникающих как вокруг цистерн, так и между ними.

Следует несколько подробнее остановиться на структуре везикул агранулярной сети, которые приобретают определенное своеобразие при морфинной интоксикации. Речь идет прежде всего о появлении (или увеличении количества) пузырьков, имеющих дополнительную оболочку («coated vesicles»), или образований, близких к ним по структуре (см. рис. 3). Реже появляются пузырьки с темным осмиофильным содержимым и гранулы с осмиофильными включениями в центре, сходные с осмиофильными гранулами в секреторных ядрах.

Пузырьки с дополнительной оболочкой нехарактерны для ультраструктуры цитоплазмы нейронов, в норме они наиболее часто встречаются в пресинаптических окончаниях. Однако при морфинной интоксикации такие пузырьки — не единичный случай, а довольно распространенное явление. Пузырьки с дополнительной оболочкой располагаются как по одиночке, встречаясь среди обычных везикулярных компонентов агранулярной сети, так и группами (см. рис. 3). Появление групп пузырьков с дополнительной оболочкой, набухание и вакуолизация цистерн представляют собой раннюю реакцию агранулярной сети при морфинной интоксикации.

Исследуя супраоптическое и перивентрикулярные ядра гипоталамуса, J. W. Borowicz (1974) также отмечал увеличение в нервных клетках числа пузырьков, покрытых дополнительной оболочкой. Однако J. W. Borowicz (1974) не наблюдал группового скопления покрытых дополнительной оболочкой пузырьков, что было показано нами, и не отметил скоплений этих пузырьков вблизи элементов измененной агранулярной сети. Ультраструктура цистерн агранулярной сети, как уже указывалось выше, претерпевает при морфинной интоксикации определенные изменения: цистерны расширяются, в них появляются четкообразные утолщения (рис. 4); если в норме в структуре агранулярной сети преобладают трубочки, то у подопыт-

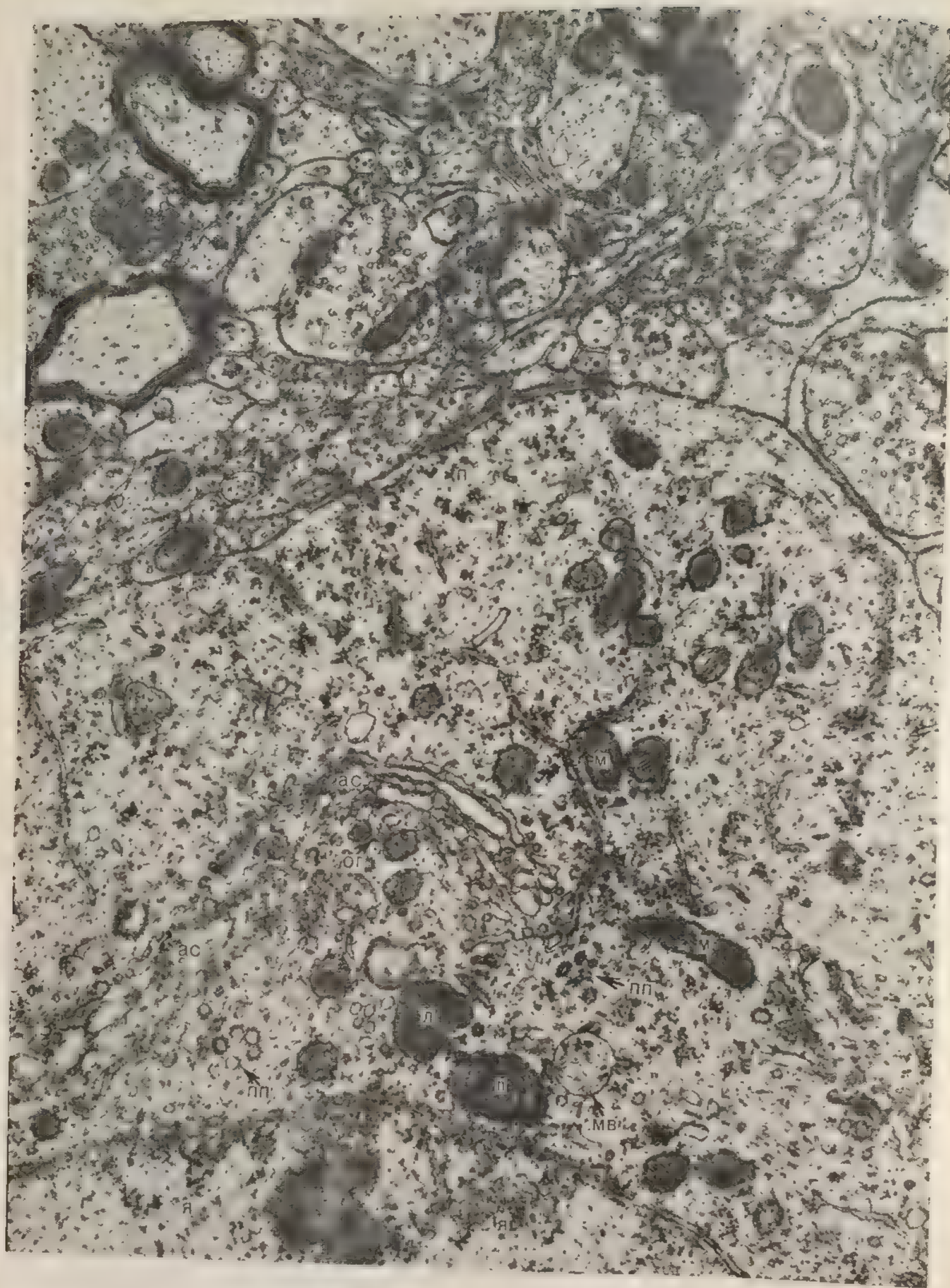


Рис. 3. Набухание, вакуолизация и частичная фрагментация цистерн агранулярной сети. Скопление лизосом и пузырьков с дополнительной оболочкой вблизи цистерн сети (60 мг/кг, через 1 ч). Ув. 11 000.

Рис. 4.
цистерн
топон.

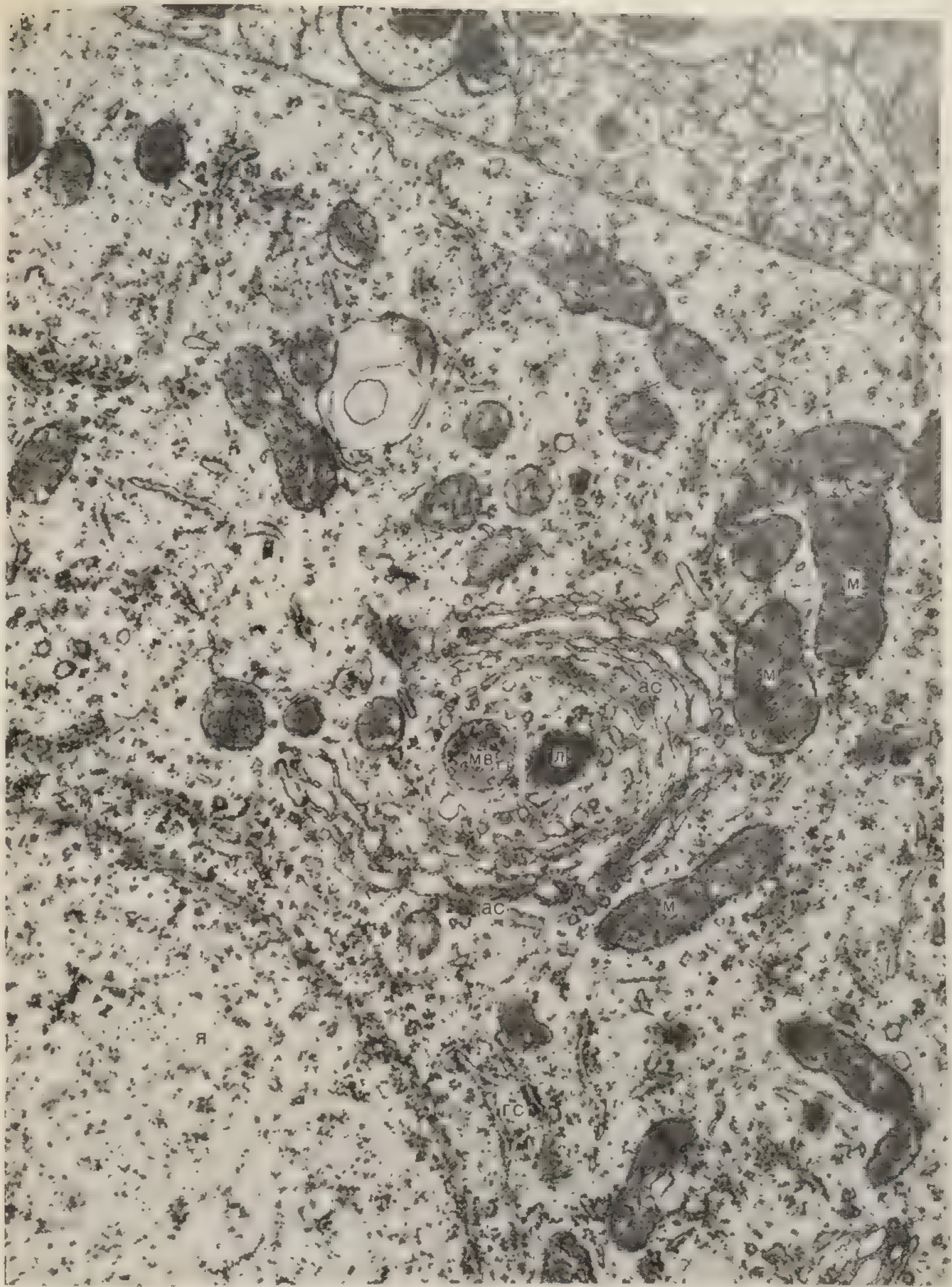


Рис. 4. Изменение формы цистерн агранулярной сети, скопление вблизи от нее цистерн лизосом, мультивезикулярных тел, пузырьков, мелких вакуолей, митохондрий. Нейрон лимбической области коры больших полушарий (60 мг/кг, через 1 ч). Ув. 13 000.

ных животных больше везикулярных компонентов, при этом особенно возрастает количество мелких вакуолей и пузырьков. Меняется форма агранулярной сети: ее цистерны нередко приобретают форму подковы, иногда — почти замкнутого кольца, окружая появляющиеся в центре лизосомы, мультивезикулярные тела и группы пузырьков (см. рис. 4). В некоторых случаях, как видно на рис. 5, трубочки агранулярной сети фрагментируются, приобретают четкообразную форму и распадаются на ряд вакуолей, вытянутых цепочкой. Здесь особенно много пузырьков, покрытых дополнительной оболочкой, и мелких округлых осмиофильных гранул.

Подобные картины изменений агранулярной сети сочетаются с выраженными реактивными изменениями нейронов, что в данном случае (см. рис. 5) выражается в уменьшении количества элементов гранулярной сети на периферии клетки (наряду с некоторым увеличением трубочек в перинуклеарной области), появлении в ядре мембранных включений и т. д.

Изменение ультраструктуры агранулярной сети сопровождается появлением вблизи нее увеличенного количества митохондрий (см. рис. 4).

Мультивезикулярные тела в норме не имеют тенденции к локализации вблизи цистерн агранулярной сети, но в нейронах экспериментальных животных, получавших морфин, мультивезикулярные тела нередко располагаются у этих цистерн (см. рис. 3).

Изменения гранулярной сети, полисом, агранулярной сети, возникающие уже при однократном введении морфина, носят функциональный характер, не бывают выраженными и стойкими. Однако мы остановились на них более подробно, поскольку они делают более понятными повреждения нервных клеток при хронической морфинной интоксикации.

Отмеченные изменения клеточных органелл свидетельствуют о нарушении прежде всего метаболизма белков, что может быть результатом как функционального напряжения, так и прямого воздействия морфина на обмен белков нервной клетки. Последнее более вероятно, так как во многих автордиографических и биохимических исследованиях отчетливо показано влияние морфина на метаболизм белков нервных клеток.

Наиболее ясно это видно из работ D. H. Clouet (1969, 1973), который установил, что синтез протеинов под влиянием однократного введения морфина сначала снижается на 1—4 ч, а затем (через 24 ч) увеличивается до 150%. В экспериментах D. H. Clouet (1973) морфин вводили в той же дозе (60 мг/кг — среднетоксическая доза для крыс), что и мы.

Введение морфина уменьшает включение меченого лейцина в протеины мозга, что также указывает на снижение кругооборота белков в нейронах [Harris R. A. et al., 1974, 1975]. Морфин также замедляет метаболизм РНК у экспериментальных животных [Kumar D. R., Williams N., 1973; Harris B. A., 1975].

Следовательно, показанные выше изменения ультраструктуры гранулярной сети, рибосом и полисом, ядра и ядрышка связаны со

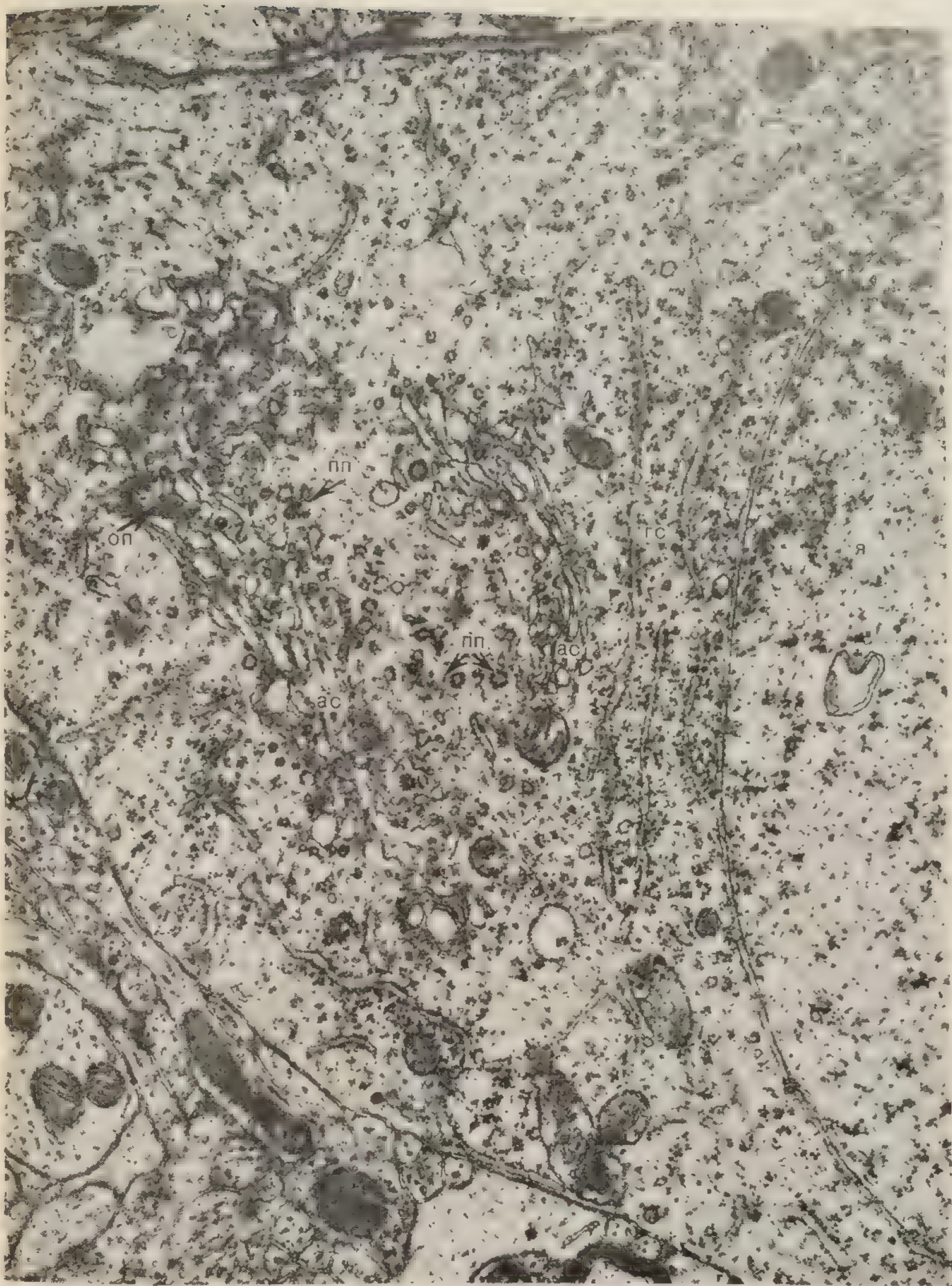


Рис. 5. Вакуолизация и частичная фрагментация цистерн агранулярной сети, скопление вблизи от нее пузырьков, покрытых дополнительной оболочкой, и мелких вакуолей. Нейрон лимбической области коры больших полушарий (60 мг/кг, через 1 ч). Ув. 11 000.

снижением метаболизма белков и РНК, хотя данные отдельных работ противоречат такому мнению [Nasello A. G., 1969; Nasello A. G., Depiante R., 1969, 1973].

Фазностью в изменении синтеза протеинов можно объяснить гиперхроматоз клеток гипоталамуса, выявленный в наших экспериментах, и увеличение числа полисом, скоплений агранулярной сети и другие морфологические признаки активации белоксинтезирующего аппарата спустя 24 ч после однократового введения.

Изменение метаболизма белков клетки тесно связано с обменом липидов. Электроно-микроскопические изменения отражают, как правило, результат комплексной перестройки липопротеиновых комплексов цитоплазмы и органелл, поэтому ультраструктура нейронов при наркомании также отражает и изменения метаболизма липидов. По последним данным литературы, агранулярная эндоплазматическая сеть участвует не только в формировании лизосом, меланиновых гранул и секреторного материала, но и в обмене липидов [Novikoff A. B., 1976]. В связи с этим показанные изменения ультраструктуры агранулярной сети при морфинной интоксикации указывают и на имеющиеся нарушения метаболизма липидов в нервных клетках. Синтез липидов может изменяться как в результате прямого воздействия морфина на их метаболизм [Masukatsu T., Nobuaki O., Hiroshi K., 1976], так и вторично вследствие трансформации энергии, потребления кислорода, содержания АТФ и т. д.

Синтез фосфолипидов в мозге животных, получавших морфин, возрастает достаточно сильно (до 40% по D. H. Clouet, 1973); включение меченого радиоактивного фосфора в фосфолипиды различных классов неравномерно [Mule S. J., 1966].

Изменения метаболизма белков связаны с некоторым увеличением числа лизосом, которые способствуют удалению и «перевариванию» продуктов распада в клетке. Лизосомная реакция более выражена при остром введении морфина.

Лизосомы встречаются и в норме в цитоплазме нервных клеток, однако они являются весьма чувствительным индикатором состояния нервной клетки и увеличение их числа или размеров достаточно убедительно свидетельствует о развитии в клетке патологического процесса. При ряде патологических процессов лизосомы служат первым и основным показателем патологических изменений клеток, осуществляя на определенном этапе защитную реакцию клеток.

При интоксикации морфином в некоторых нейронах можно наблюдать крупные лизосомы, имеющие обычно неровный контур. Такие лизосомы немногочисленны и чаще встречаются в нейронах, ультраструктура которых остается более или менее сохранной. В нейронах с выраженным хроматолизом, деструкцией гранулярной сети, появлением фибрилл и другими выраженными изменениями вследствие введения морфина лизосомы обычно не выявляются.

В цитоплазме крупных нейронов также нередко появляется несколько большее по сравнению с нормой количество мелких округлых лизосом (рис. 6), которые формируются в течение первых суток после однократового введения морфина. В таких нейронах с большим

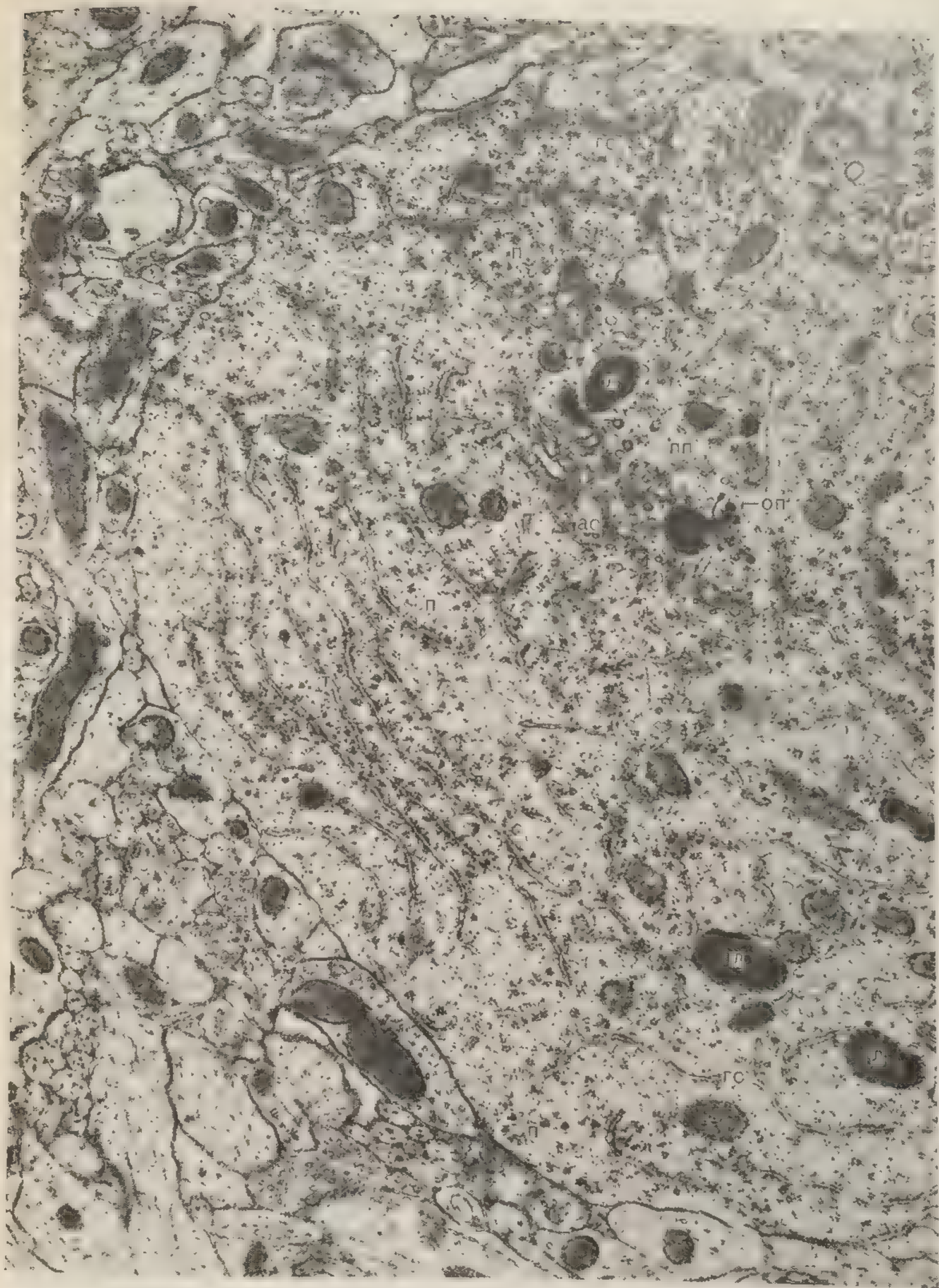


Рис. 6. Увеличение количества мелких лизосом в нейроне лимбической области коры больших полушарий (60 мг/кг, через 1 ч). Ув. 7 800.

количеством цитоплазмы обращает на себя внимание показанная на микрофотографии (см. рис. 6) сохранность глыбок тигроида в виде параллельно расположенных трубочек гранулярной сети с многочисленными рибосомами. Трубочки гранулярной сети видны в цитоплазме и вне связи с глыбкой тигроида, точно так же, как разбросанные в цитоплазме полисомы. Большинство митохондрий не изменены. В то же время цистерны агранулярной сети фрагментированы, вблизи от них располагаются пузырьки с электроноплотным содержимым и пузырьки с дополнительной оболочкой. Лизосомы находятся преимущественно в области измененной агранулярной сети.

Следующая группа изменений оргanelл первых клеток связана преимущественно с нарушением окислительного и энергетического метаболизма, поэтому выявленные изменения сопоставлялись с повреждениями мозга при гипоксии [Боголепов Н. П., 1979; Гусев Е. П., Боголепов Н. П., Бурд Г. С., 1979].

Реакция митохондрий служит чрезвычайно важным показателем состояния энергетического и окислительного метаболизма нейронов. В норме митохондрии имеют округлую, овальную или вытянутую форму, их диаметр около 0,1 мкм. Весьма существенна сохранность наружной и внутренней мембран и крист митохондрий. Количество и расположение митохондрий в цитоплазме тела клетки и отростков весьма различны, но резкое увеличение или уменьшение их количества и перегруппировка, сочетающиеся обычно с изменением их структуры, выявляются достаточно отчетливо и легко. Изменения митохондрий привлекали особое внимание, так как морфин отчетливо воздействует на микроциркуляцию и окислительный обмен в мозге, снижая мозговой кровоток, тормозя дыхательный центр и одновременно угнетая метаболизм ткани мозга. Уже в дозе 1 мг/кг при внутривенном введении морфина уменьшает мозговой кровоток до 55% и параллельно снижает метаболизм мозга на 15%. Гипоксия увеличивает количество кислых продуктов в нейронах и ткани мозга, а интенсивность действия морфина зависит от кислотно-щелочного состояния. Под влиянием морфина понижается уровень окислительных процессов в мозге [Эленко Е. Т., 1968, 1970], уменьшается окислительное фосфорилирование [Кривокалинская Г. П., 1974; Гечева Г. П., Чистяков В. В., 1975], изменяются макроэргические фосфатные соединения [Арушанян Э. Б., 1961; Grappe G., Kuschinsky K., Muraki T. et al., 1982]. Влияние морфина на окислительные процессы было показано также П. В. Сергеевым, Т. В. Чернобровкиной, Л. Н. Поспеловой, В. В. Чистяковым (1975).

В митохондриях при морфинной интоксикации наблюдаются две взаимосвязанные реакции — продуктивная и деструктивная, продуктивная реакция преобладает. Она выражается в увеличении количества митохондрий, которые особенно четко выделяются на фоне обеднения цитоплазмы нейронов полисомами и элементами гранулярной сети. Обращает на себя внимание контраст между уменьшением числа рибосом и трубочек гранулярной сети с происходящим вследствие этого «просветлением» цитоплазмы и «потемнением» ми-

митохондрий в результате увеличения количества их крист с некоторым повышением осmioфильности матрикса. Это отчетливо видно на рис. 7, где увеличение количества митохондрий стало наиболее заметным симптомом изменения этого нейрона. Количество митохондрий увеличено не во всех нейронах, оно имеет определенную избирательность. Чаще всего митохондрий больше в мелких нейронах с узким поясом цитоплазмы вокруг округлого светлого ядра. По особенностям отхождения отростков и ультраструктуры их можно идентифицировать как звездчатые клетки. Однако и в крупных нейронах с большим количеством цитоплазмы, которые можно определить как пирамидные нейроны, также наблюдается увеличение количества митохондрий, хотя и реже, чем в мелких нейронах.

Увеличение количества митохондрий сопровождается повышением электронной плотности их матрикса, увеличением числа крист и плотности их упаковки, что указывает на повышение окислительного и энергетического обмена в этих органеллах. Реакция митохондрий в сочетании с распадом глыбок тигроида и уменьшением количества цистерн гранулярной сети свидетельствует об активации нейрона.

Через 24 ч после однократного введения морфина меняется распределение митохондрий в цитоплазме клетки; в норме они более или менее равномерно разбросаны в цитоплазме, в наших опытах у них отмечалась тенденция к расположению небольшими группами. Количество митохондрий увеличивалось не только в теле нервной клетки, где это наиболее четко выявляется, но и в отростках нервных клеток (главным образом в дендритах) и в синапсах.

Увеличение количества мелких, расположенных группами митохондрий с плотно упакованными кристами и осmioфильным матриксом можно считать показателем компенсаторных или репаративных процессов. По-видимому, новообразование и увеличение количества митохондрий вызывается интоксикацией, сочетающейся с гипоксией вследствие угнетения дыхательного центра, которые не настолько сильны, чтобы вызвать деструкцию митохондрий на этой стадии, но раздражают и вызывают пролиферацию митохондрий. Подобная реакция митохондрий встречается и при других патологических процессах [Авцын А. П., Шахламов В. А., 1979]. Имеются данные [Шахламов В. А., 1971] о том, что при ишемии юные митохондрии имеют вид темных осmioфильных тел. Они появляются в эндотелии капилляров при снижении парциального давления кислорода, и увеличение их количества компенсирует недостаток кислорода.

Незначительное набухание митохондрий, просветление или «огрубление» их матрикса, уменьшение или увеличение количества и размеров крист, выявленные на нашем материале при однократном введении, могут быть результатом как функциональных, так и ранних патологических изменений этих органелл [Митюшин В. М. и др., 1969]. Оценивая выраженность и направленность изменений митохондрий в нейронах при морфинной интоксикации, следует отметить, что в ткани практически не встречается набухания митохондрий. Светлые, округлые, лишенные крист митохондрии — типичная и наи-

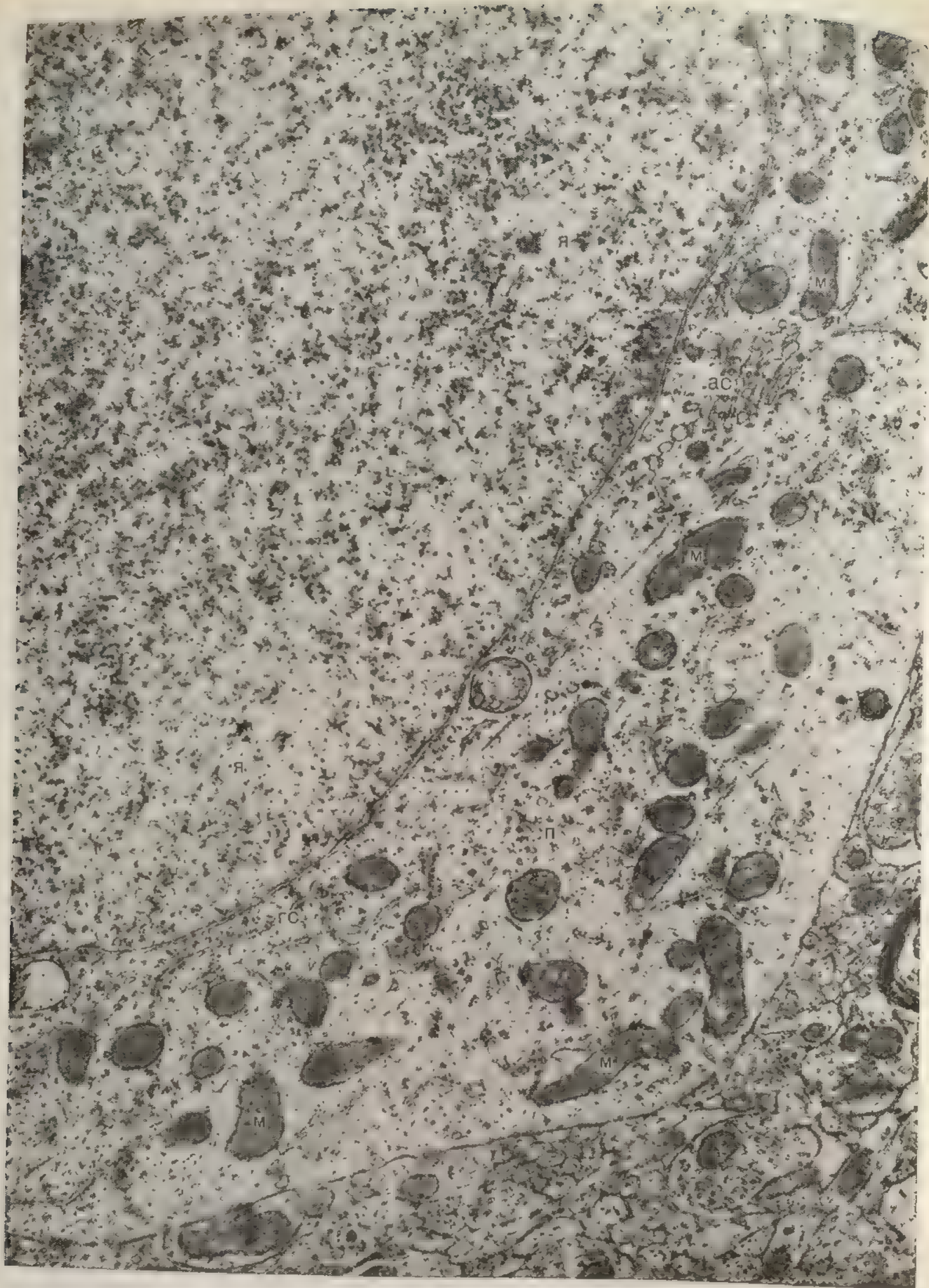


Рис. 7. Увеличение количества митохондрий в цитоплазме мелкого нейрона лимбической области коры больших полушарий (60 мг/кг, через 1 ч). Ув. 11 000.

более распространенная форма их изменений при самых различных формах патологических и даже некоторых функциональных изменений клеток — весьма редко выявлялись нами при исследовании коры полушарий большого мозга, но наблюдались в нейронах медиального гипоталамуса.

Деструктивные изменения наблюдаются в немногих органеллах и заключаются в очаговом набухании и появлении внутри митохондрий включений, которые имеют форму колец и отчетливо выделяются на фоне светлого, электронно-прозрачного матрикса органеллы. Этот симптом повреждения митохондрий встречается редко, но имеет важное значение как показатель токсического воздействия морфина на клетку.

Сопоставление изменений нейронов различных образований мозга, которые, по физиологическим данным, играют важную роль в реализации действия морфина, показывает следующее. Сходные изменения первичных клеток наблюдались в коре полушарий большого мозга, ядрах гипоталамуса, некоторых ядрах зрительного бугра, стриатуме и ретикулярной формации. Среди подкорковых образований наиболее отчетливые изменения претерпевали нейроны гипоталамуса, гигантоклеточное ядро и дорсомедиальные отделы центрального ядра ретикулярной формации варолиевого моста.

Ультраструктура нейронов гипоталамуса была больше изменена по сравнению с ретикулярной формацией и ядрами зрительного бугра. Реакция первичных клеток всех перечисленных образований оказалась сходной.

Остановимся подробнее на реакции клеток медиального гипоталамуса, которым в литературе уделяется особое внимание как к примеру реакции нейронов других подкорковых образований.

Спустя 30 мин после однократного введения морфина в средней токсической дозе (60 мг/кг) изменения нейронов гипоталамуса выражаются в появлении либо узкой полоски просветления по периферии клетки, либо очагов просветления в периферических отделах цитоплазмы (периферический или сегментарный хроматин). Агранулярная сеть вакуолизована; ее цистерны нередко распадаются на отдельные пузырьки, однако в отличие от нейронов коры полушарий большого мозга количество и протяженность цистерн агранулярной сети заметно не увеличиваются, так же как и количество скоплений агранулярной сети. Весьма отчетлива в этот период реакция ядра; увеличивается ядрышко, нарастает количество хроматина и его распределение в ядре заметно изменяется.

В дальнейшем повреждения клеток гипоталамуса продолжают нарастать. Через час после введения той же дозы морфина хроматин усиливается. В некоторых клетках почти полностью исчезают органеллы из просветленной цитоплазмы. Гранулярная сеть в это время заметно изменяется: резко уменьшается количество элементов, собранных в глыбки базофильного вещества, отдельные цистерны гранулярной сети превращаются в довольно крупные вакуоли; при этом мембраны, окружающие их, почти лишены рибосом. Количество полисом в цитоплазме клетки уменьшается, их распределение

становится неравномерным: в цитоплазме появляются как бы отдельные участки, лишенные полисом. Очаговое исчезновение полисом при небольших увеличениях напоминает очаговую деструкцию цитоплазмы, не сопровождаясь, однако, появлением в этих местах продуктов распада. Одновременно в складках ядер увеличивается число полисом. В некоторых клетках становится настолько много полисом в непосредственной близости к ядру, что они подчас образуют картины перинуклеарного гиперхроматоза.

Существенным признаком повреждения служит появление в клетках с выраженным хроматолизом мелких комплексов мембран, напоминающих мицелиноподобные тела (рис. 8). Мембранные включения состоят из 2—3 концентрически расположенных мембран, эти включения немногочисленны и разбросаны по периферии клетки. Появление мембранных включений четко указывает на токсические изменения клеток и происходящие при этом тяжелые изменения липопротеинов цитоплазмы.

Параллельно с изменениями в цитоплазме усиливаются нарушения ядра. В нем появляются многочисленные складки, в результате чего ядро приобретает неровный контур, иногда становится многолопастным. Наблюдается активация ядрышка, количество ядерного хроматина увеличено (рис. 9).

Митохондрии изменяются в двух направлениях. С одной стороны, наблюдаются набухание, отек и частичное исчезновение крист. в результате чего митохондрия получает вакуолиноподобный вид или даже частично фрагментируется. В некоторых случаях митохондрии приобретают форму теннисной ракетки за счет очаговой вакуолизации органеллы. В отдельных митохондриях появляются мицелиноподобные структуры, указывающие на деструкцию этой органеллы. С другой стороны, в некоторых клетках достаточно отчетливо выявляется пролиферация митохондрий, что выражается в очаговом скоплении «юных» митохондрий. Количество митохондрий чаще увеличивается вблизи ядра.

Таким образом, однократная среднетоксическая доза наркотика вызывает интоксикацию, которая обуславливает выраженные изменения в клетках паравентрикулярных ядер гипоталамуса, нарастающие в течение часа. При электронно-микроскопическом исследовании становится очевидным, что, несмотря на активацию белоксинтезирующих структур клетки, процессы распада в них преобладают. Это выражается в хроматолизе, иногда сопровождаясь даже деструктивными процессами в нервных клетках. Максимальной выраженности этот процесс достигает в течение часа. В дальнейшем происходит нормализация ультраструктуры клетки и, больше того, в результате преобладания белоксинтезирующей функции над процессами распада в ряде клеток развивается умеренный гиперхроматоз.

При электронно-микроскопическом исследовании клеток медиального гипоталамуса через 48 ч после введения морфина в дозе 60 мг/кг наблюдается умеренное повышение электронной плотности цитоплазмы, прежде всего из-за увеличения числа полисом и плотности их расположения (рис. 10). Цистерны гранулярной сети рас-

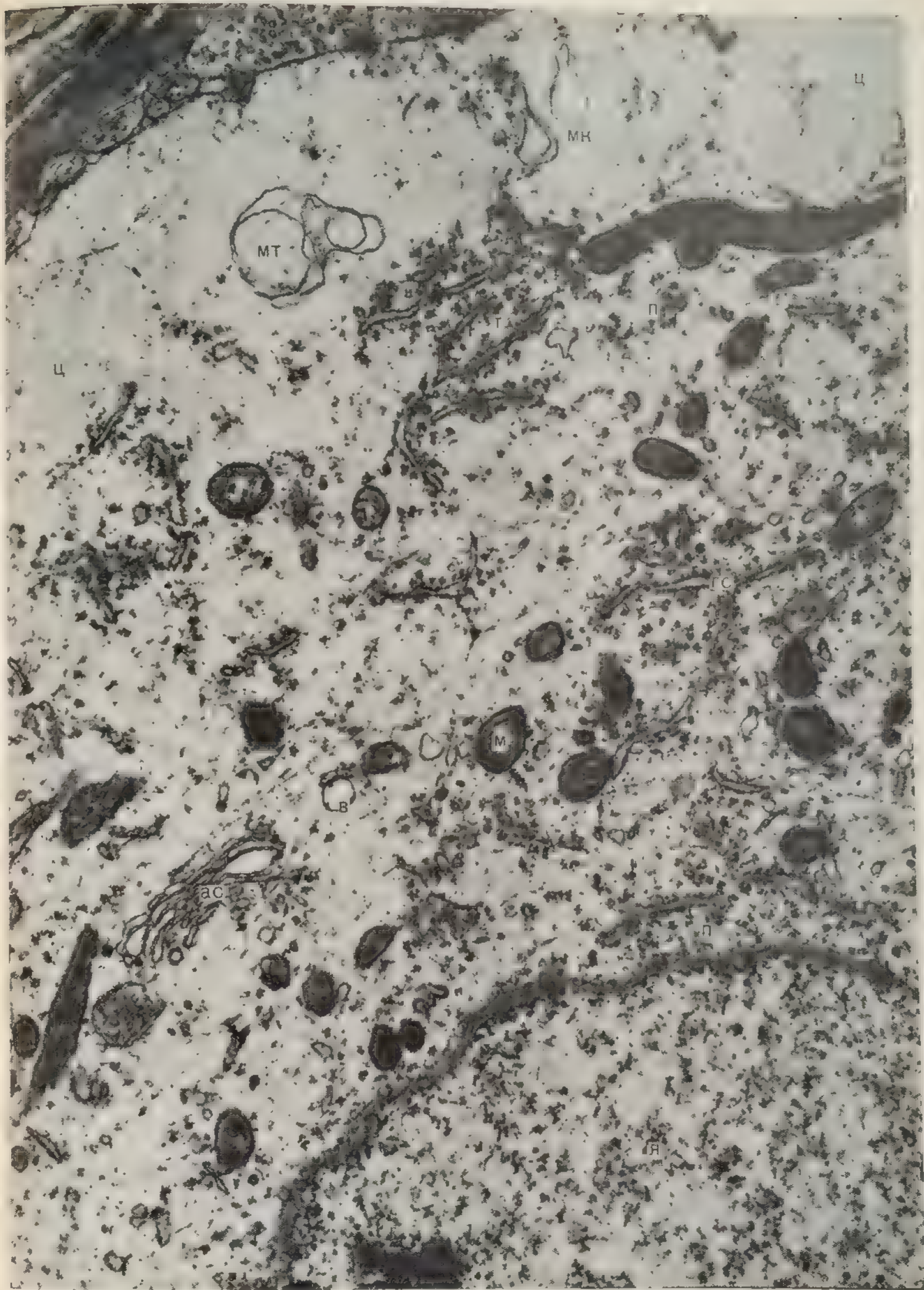


Рис. 8. Мембранные включения в нейроне медиального гипоталамуса с умеренным хроматолизом (60 мг/кг, через 1 ч).

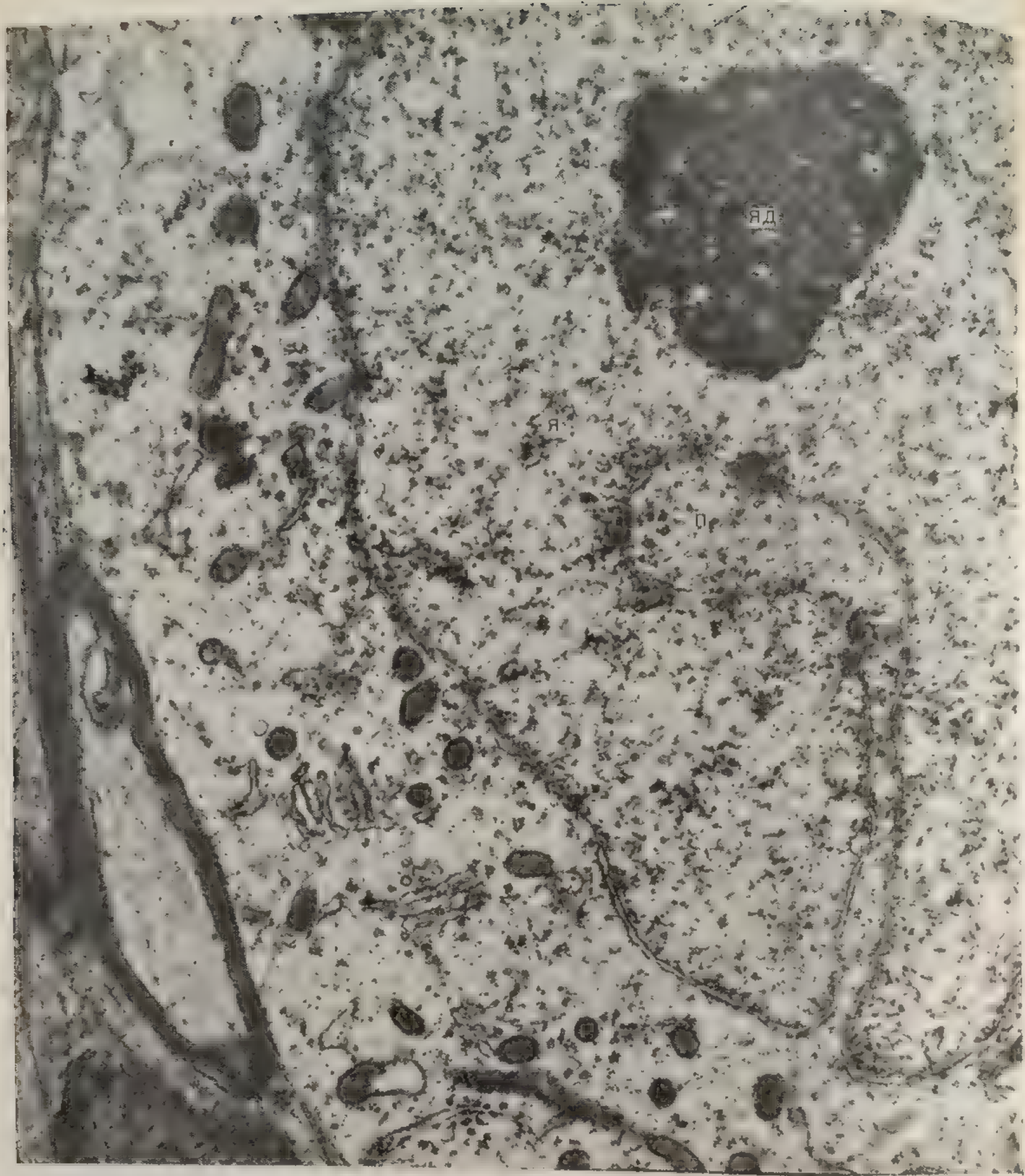


Рис. 9. Увеличение размеров ядрышка и количества ядерного хроматина в нейроне медиального гипоталамуса. Уменьшение количества полисом и цистерн гранулярной сети в этой клетке (60 мг/кг, через 1 ч). Ув. 5 600.

положены не упорядоченно, они не формируют глыбок базофильного вещества, элементы гранулярной сети лежат как около ядра, так и на периферии клетки. Цистерны имеют небольшое протяжение, они нередко разветвленные, изогнутые, не образуют закономерных рядов, но их количество заметно увеличено по сравнению с контрольными животными. Цистерны узкие, в них уже нет расширений, как было на более ранних стадиях процесса. Рибосомы многочисленны, они буквально усеивают цистерны гранулярной сети. Несмотря на увеличение количества трубочек гранулярной сети, количество цистерн,

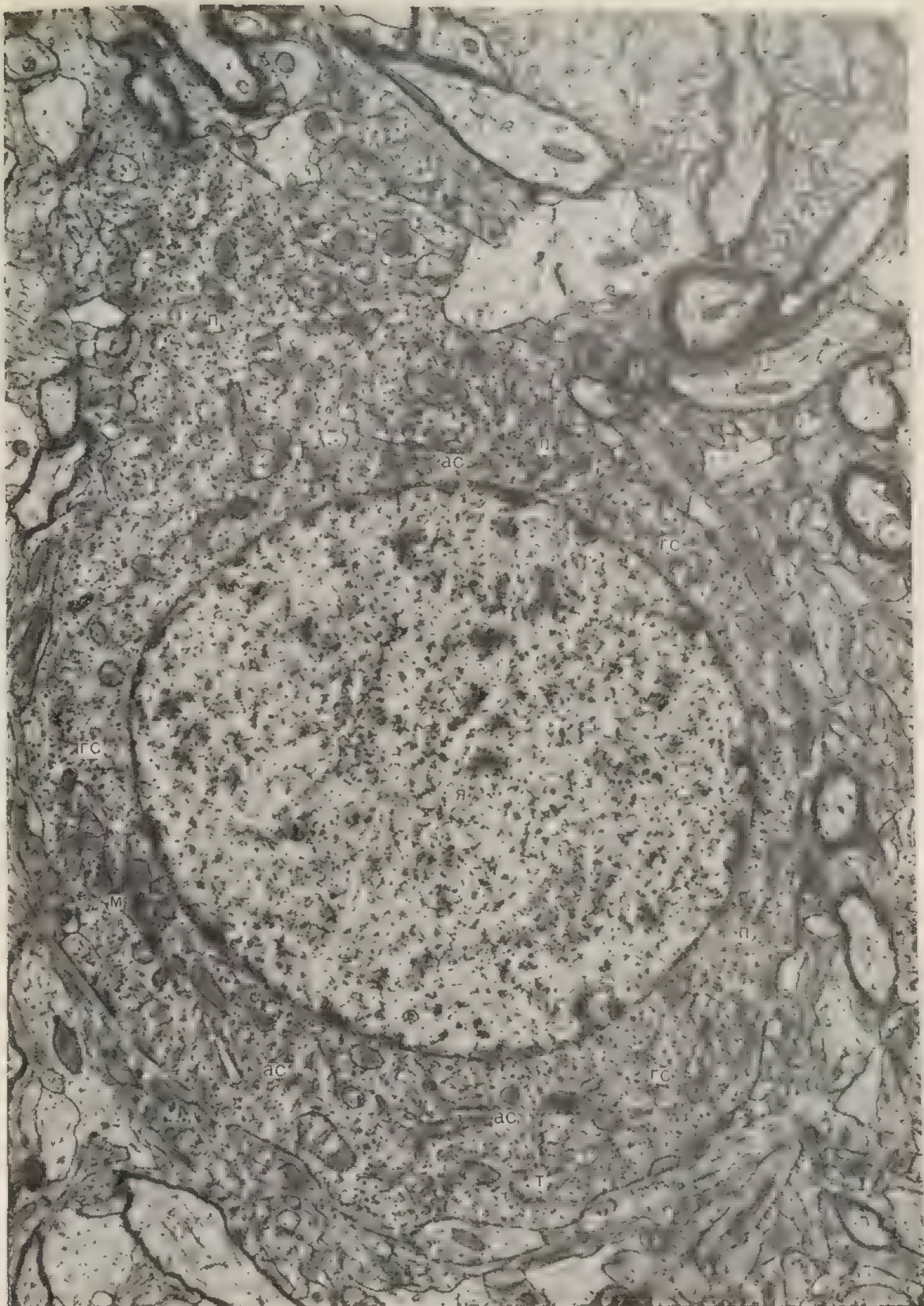


Рис. 10. Увеличение количества полисом в цитоплазме нервной клетки меди-
ального гипоталамуса (60 мг/кг, через 48 ч). Ув. 4700.

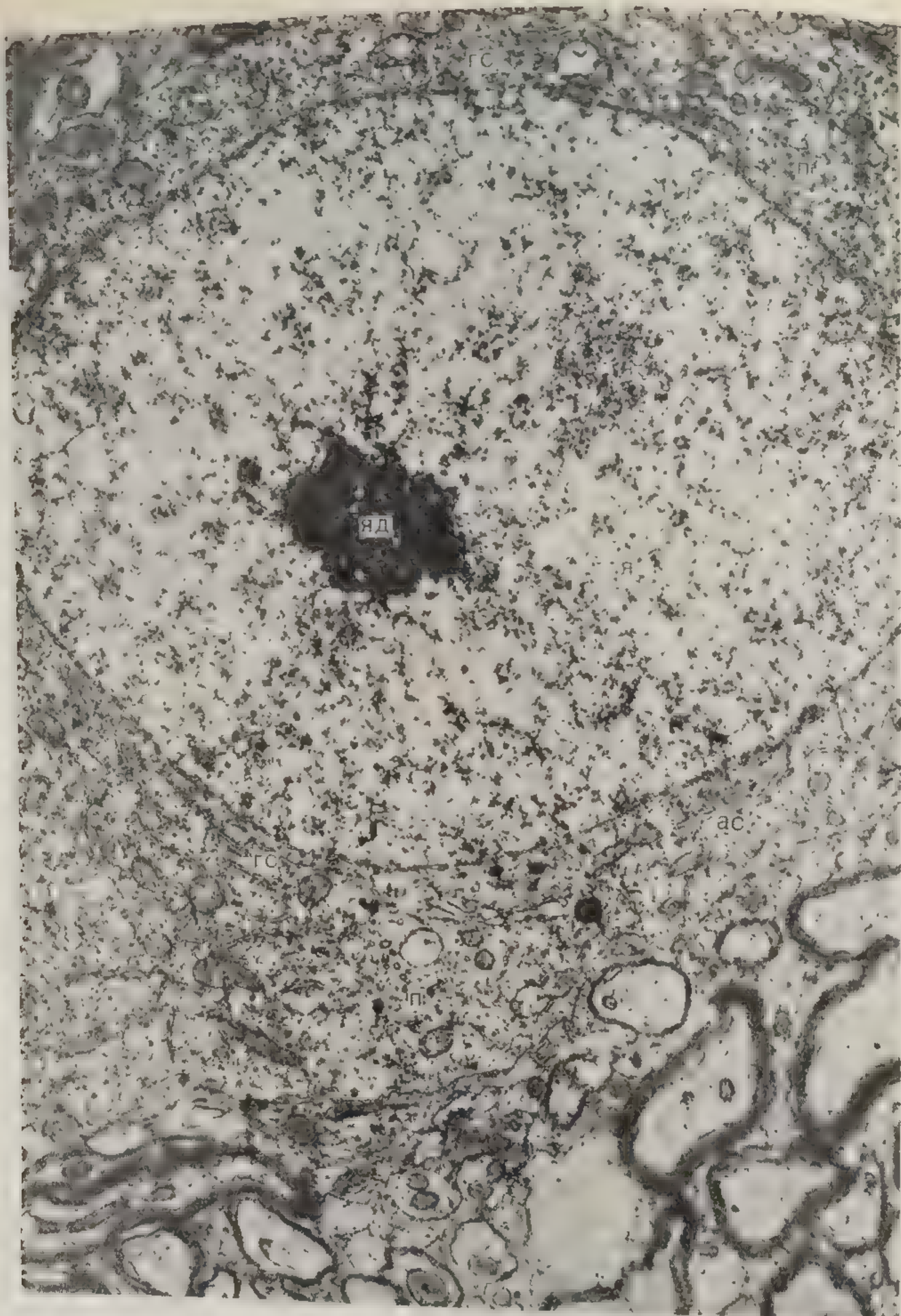


Рис. 11. Умеренный гиперхроматоз нервной клетки медиального гипоталамуса (60 мг/кг, через 48 ч). Ув. 4700.

контактирующих с ядерной мембраной, уменьшается по сравнению с первыми часами после инъекции.

Увеличение и гранулярной сети, и полисом в цитоплазме уже не приводит к их скоплению у ядра. Контур ядра вновь становится ровным, глубокие и многочисленные складки, видные ранее, исче-

зают (рис. 11). Ядрышко чаще всего располагается в центре клетки. Количество хроматина не увеличено по сравнению с нормой. Однако количество и размеры элементов агранулярной сети заметно не увеличиваются.

В целом для клеток гипоталамуса при острой морфинной интоксикации не характерна лизосомная реакция; ни в первые часы, ни в течение первых суток мы не наблюдали увеличения лизосом в цитоплазме нейронов, в отличие от коры полушарий большого мозга. Точно так же мы не наблюдали в клетках гипоталамуса вакуолизации цитоплазмы и появления скоплений пузырьков, покрытых дополнительной оболочкой, что было достаточно убедительно показано при изучении коры полушарий большого мозга.

Существенным отличием реакции нейронов медиального гипоталамуса от нейронов коры полушарий большого мозга является то, что в гипоталамусе хроматолиз нейронов выражен более отчетливо, сопровождается большим изменением митохондрий и чаще вызывает признаки деструкции цитоплазмы, чем в коре полушарий большого мозга. Однако в дальнейшем хроматолиз нейронов медиального гипоталамуса сменяется гиперхроматозом, что не характерно для нервных клеток коры полушарий большого мозга при однократном введении.

В нейронах стриопаллидарной системы изменения, выражающиеся в хроматолизе и некотором набухании нейронов, наблюдаются особенно отчетливо в первые 30 мин после введения; уже через час структура большинства клеток возвращается к норме.

Наконец, следует остановиться на зависимости изменений ультраструктуры от дозы морфина при однократном введении.

У крыс однократное введение наркотика в дозе 5 и 10 мг/кг не вызывает отчетливых изменений. Наиболее четкая динамика наблюдается при введении морфина в дозе 30 мг/кг. Доза 60 мг/кг вызывает более выраженную реакцию, хотя в этом случае большую роль, по-видимому, играет присоединяющаяся неспецифическая реакция на токсическое воздействие, сходная с реакцией нейронов на воздействие диэтиламида лизергиновой кислоты [Матвеев В. Ф., 1976] и ряда других нейротропных веществ.

Таким образом, реакцию нейронов коры полушарий большого мозга, медиального гипоталамуса, ретикулярной формации и некоторых образований стриопаллидарной системы можно считать сходной. Она выражается прежде всего в уменьшении количества рибосом, полисом и цистерн гранулярной сети, но количество скоплений агранулярной сети увеличивается. Одновременно наблюдаются набухание, частичная фрагментация цистерн агранулярной сети, увеличение количества мелких вакуолей и пузырьков вблизи ее цистерн, появление в этой области пузырьков, покрытых дополнительной оболочкой, мультивезикулярных тел, лизосом. Количество митохондрий увеличивается; отдельные органеллы набухают. Эти изменения органелл складываются в картины периферического или сегментарного хроматолиза и с морфологических позиций подтверждают влияние морфина на белоксинтезирующие функции клеток.

ИЗМЕНЕНИЯ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ ТЕЛ НЕРВНЫХ КЛЕТОК
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ МОРФИННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Состояние ультраструктуры нейронов при хронической морфинной интоксикации значительно отличается от изменений, которые наблюдались в первые 48 ч при острой морфинной интоксикации, вызванной однократным введением препарата.

Различные серии экспериментальных животных получали морфин и в возрастающих дозах с учетом толерантности, и в одной дозе, но у всех развивалась физическая зависимость в виде симптомов абстиненции при отмене наркотика. Поведенческая реакция на инъекцию постепенно уменьшается с течением времени по сравнению с первым введением интактному животному.

Выраженные реактивные изменения клеток, описанные в главе III, наблюдаются значительно реже или даже вообще отсутствуют в коре полушарий большого мозга животных, которые долго получали морфин (20—40 дней). Чаще встречаются клетки, мало отличные от нормы, точнее, их изменения укладываются в рамки вариабельности или соответствуют функциональным изменениям.

Полученные нами данные не полностью согласуются с результатами работ J. W. Bogowicz (1974), который показал, что хроническое (60 дней) введение морфина крысам в сравнительно небольших дозах (5 мг/кг в день) дает более выраженный эффект по сравнению с одновременным введением значительно большего количества морфина (50 мг/кг). По-видимому, правильнее говорить об определенных различиях в морфологической реакции клеток на острую и хроническую морфинную интоксикацию.

Если при однократном введении в большинстве нейронов коры полушарий большого мозга выявлялись картины умеренного хроматолита, то при хронической морфинной интоксикации нервные клетки выглядят скорее гиперхромными из-за увеличения числа полисом, при этом в них наблюдаются признаки деструкции.

При хроническом введении морфина крысе в стабильной, нетоксичной дозе (30 мг/кг) в течение 20 дней можно отметить реактивные изменения агранулярной сети, которые, однако, гораздо более выражены, чем при однократном введении. Агранулярная сеть увеличивается в размерах, количество цистерн и пузырьков в ней становится заметно больше (рис. 12). Вблизи скоплений цистерн агранулярной сети обнаруживаются концентрации митохондрий, единичные, покрытые дополнительной оболочкой пузырьки, вакуоли (см. рис. 12). Количество элементов гранулярной сети в нейронах уменьшается, однако это не сочетается с уменьшением числа рибосом и полисом в цитоплазме нейронов, наоборот, количество полисом во многих клетках, по-видимому, даже увеличено.

При хронической морфинной интоксикации, кроме увеличения протяженности цистерн агранулярной сети, увеличения количества

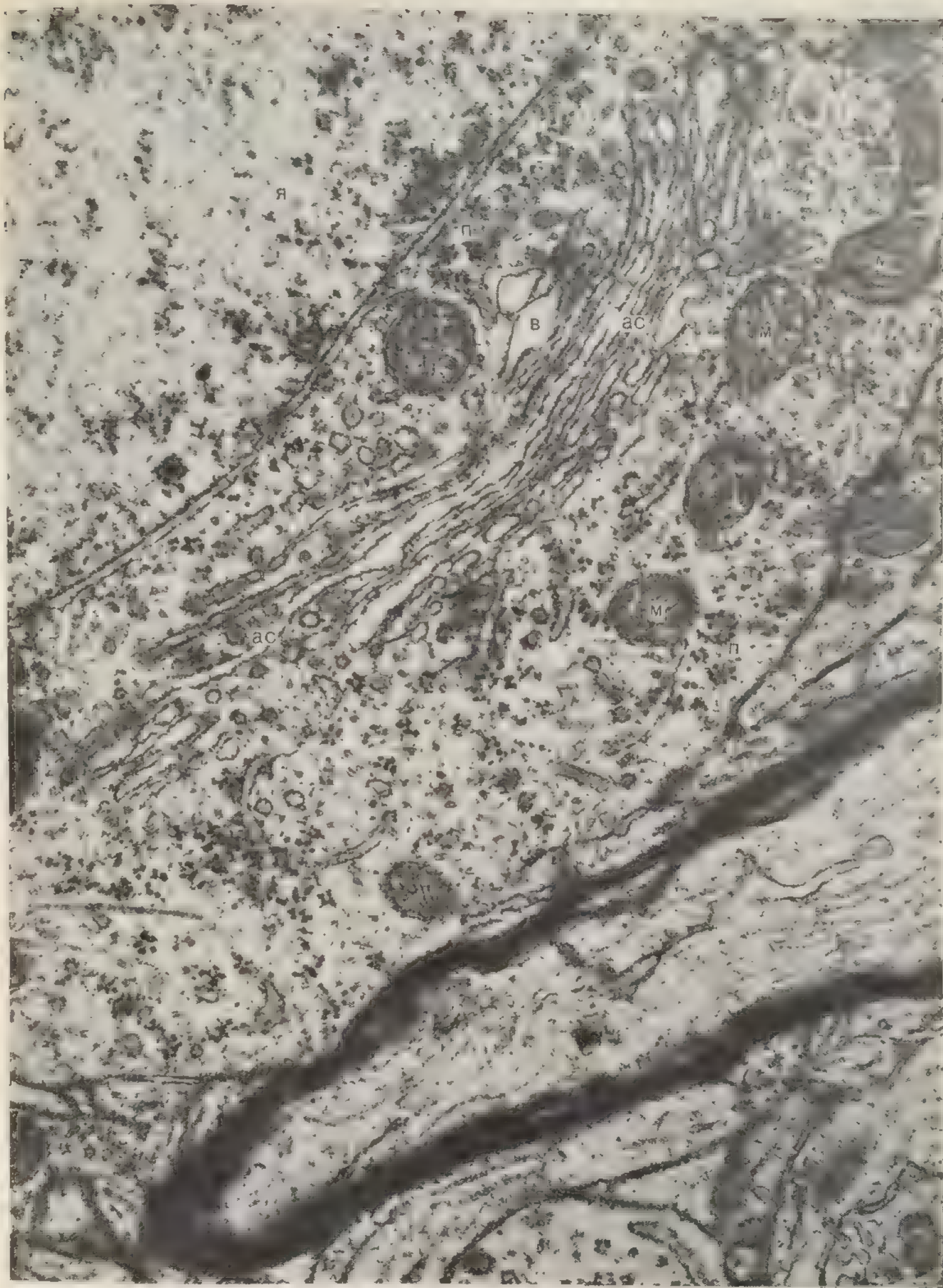


Рис. 12. Увеличение размеров агранулярной сети (30 мг/кг. 20 дней введения).
Ув. 17 000.

везикулярных элементов и появления вблизи цистерн агранулярной сети групп пузырьков, покрытых дополнительной оболочкой, становятся более выраженной варикозность цистерн или их распад на отдельные пузырьки. Вблизи измененной агранулярной сети появляются мембранные включения (рис. 13), что указывает на очаговую деструкцию цитоплазмы. Нередко при длительной морфинной интоксикации в возрастающих дозах (30—144 мг/кг, 40 дней) в грапулярной сети наблюдаются деструктивные изменения в виде фрагментации ее цистерн и появления вблизи от нее крупных и многочисленных лизосом (рис. 14). В этой серии опытов пролиферация цистерн агранулярной сети в некоторых клетках сочетается с очаговыми изменениями цитоплазмы и формированием мембранных включений (рис. 15). Реже пролиферация элементов агранулярной сети выражается в образовании большего по сравнению с нормой количества скоплений элементов агранулярной сети, каждое из которых остается сравнительно небольшим. Это сопровождается уменьшением числа цистерн грапулярной сети, рибосом и полисом, особенно по периферии клетки, увеличением количества лизосом и осмиофильных включений, появлении микротрубочек и т. д.

Увеличение количества скоплений элементов агранулярной сети свидетельствует о реактивных изменениях клетки, особенно тогда, когда происходит перемещение цистерн агранулярной сети к периферии клетки (рис. 16).

Изменения агранулярной сети сочетаются с реакцией ядра, ядрышка, грапулярной сети, полисом и рибосом, т. е. при хронической морфинной интоксикации также выявляется заметное изменение структур нейрона, связанных с белоксинтезирующей функцией клетки. Это особенно отчетливо выявляется при введении морфина в возрастающей дозе, хотя определенные черты этих изменений выявлялись и тогда, когда наркотик вводили ежедневно в стабильной дозе.

В норме ядро имеет чаще всего округлую, овальную или слегка вытянутую форму. В большинстве случаев в клетках коры полушарий большого мозга ядра имеют ровный контур, реже - - небольшое количество неглубоких складок.

При хроническом введении морфина изменяется форма ядра. Очертания ядра становятся менее ровными по сравнению с клетками контрольных животных. Иногда вдавление уходит глубоко в ядро, разделяя его на части или придавая ему причудливые формы. Например, на рис. 17 ядро разделено на несколько фрагментов различных размеров и очертаний. Такие выраженные изменения формы ядра встречаются сравнительно редко, но отражают тенденцию реакции ядер нервных клеток при хронической морфинной интоксикации. Подобные изменения конфигурации ядра значительно увеличивают площадь его поверхности, что бывает тогда, когда процессы синтеза белка усилены. Например, подобные картины мы наблюдали при повреждении аксонов нервных клеток латерального колеччатого тела на достаточном расстоянии от сомы нейрона. Активация репара-

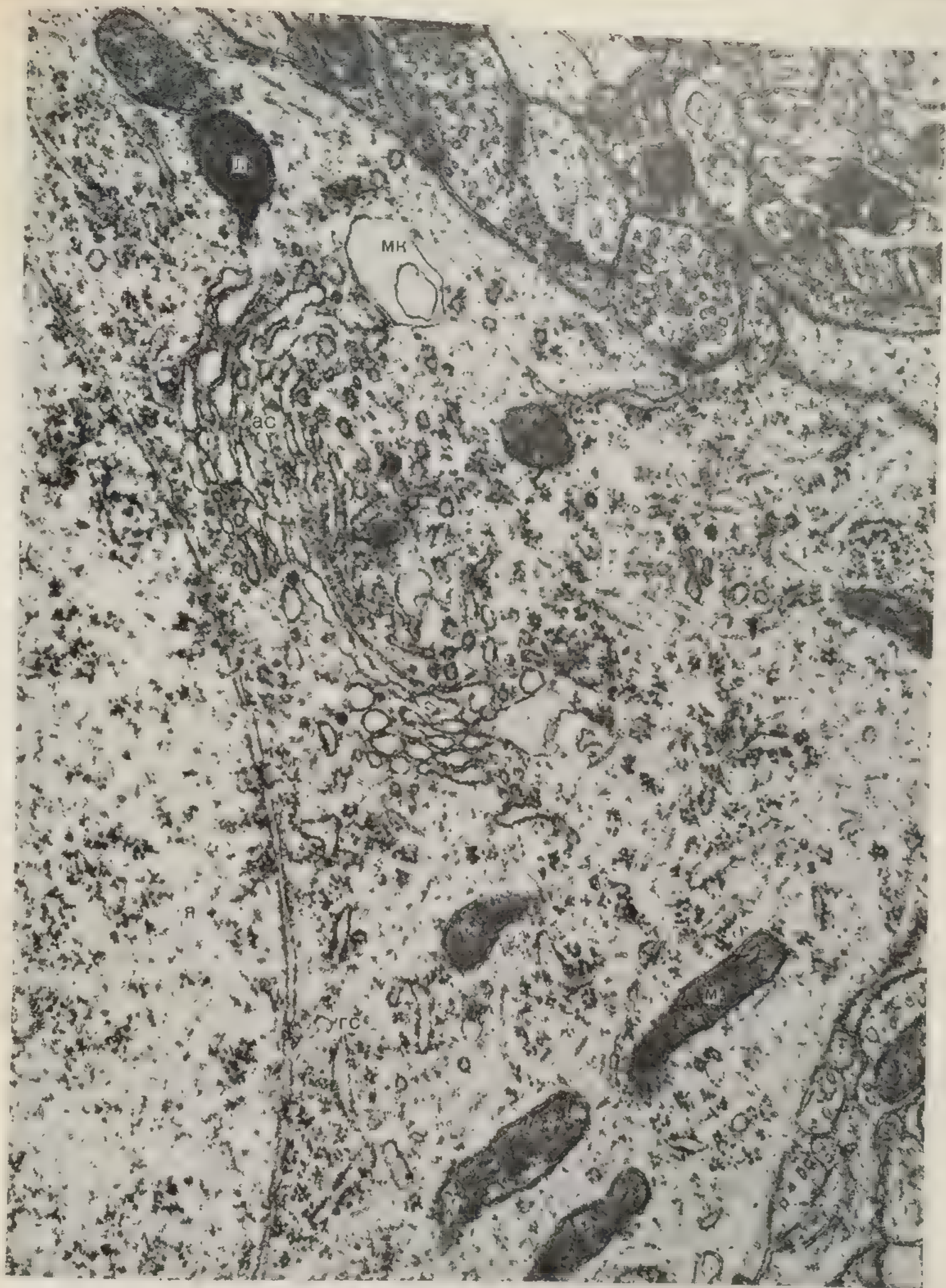


Рис. 13. Вакуолизация цистерн агранулярной сети, изменение их формы, появление вблизи от нее скоплений пузырьков с дополнительной оболочкой, мембранных включений, лизосом (30 мг/кг, 20 дней введения). Ув. 17 000.

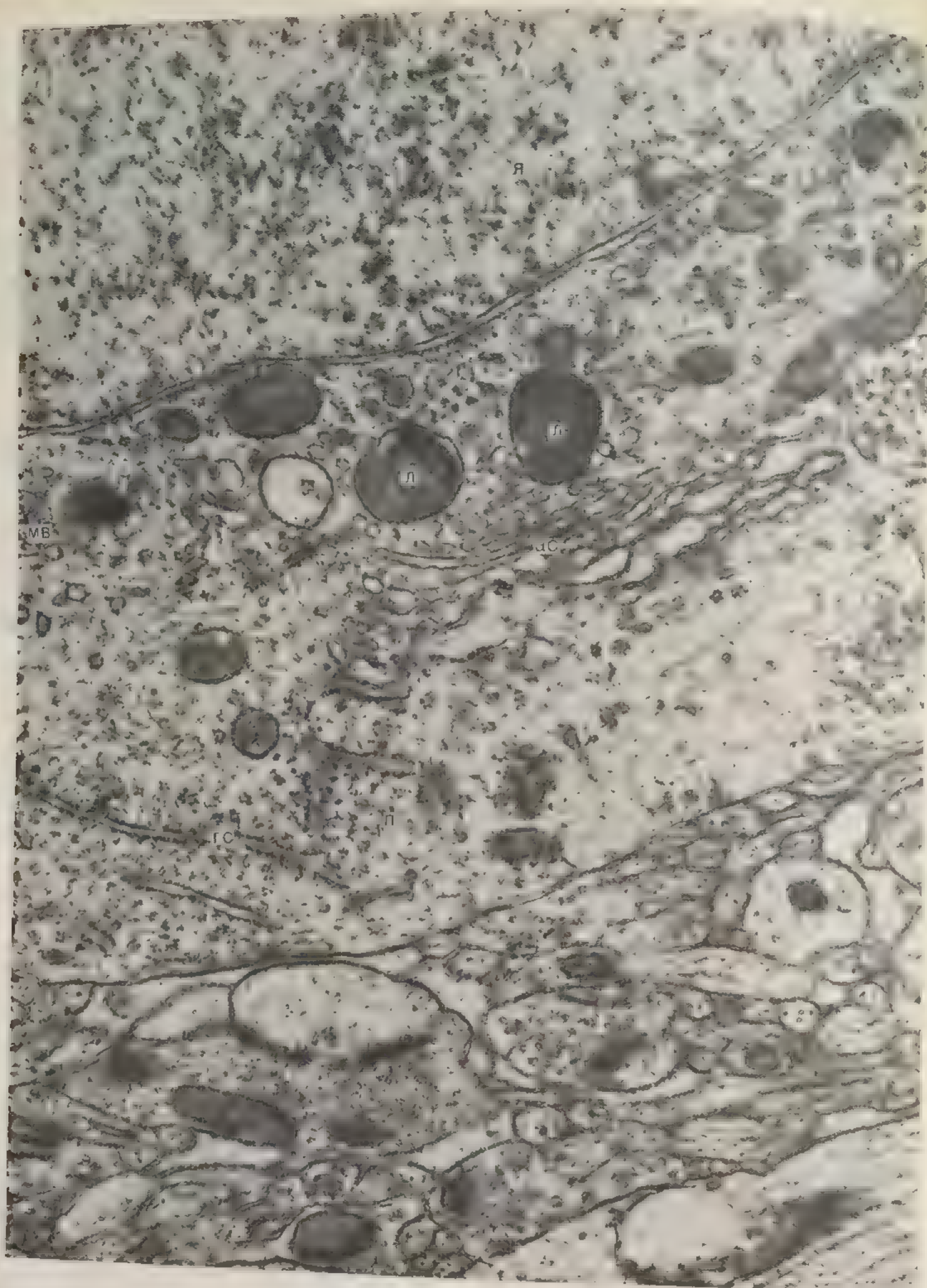


Рис. 14. Скопление вблизи измененной агранулярной сети крупных и многочисленных лизосом (30—144 мг/кг, 40 дней введения). Ув. 17 000.

Рис. 15.
изменен

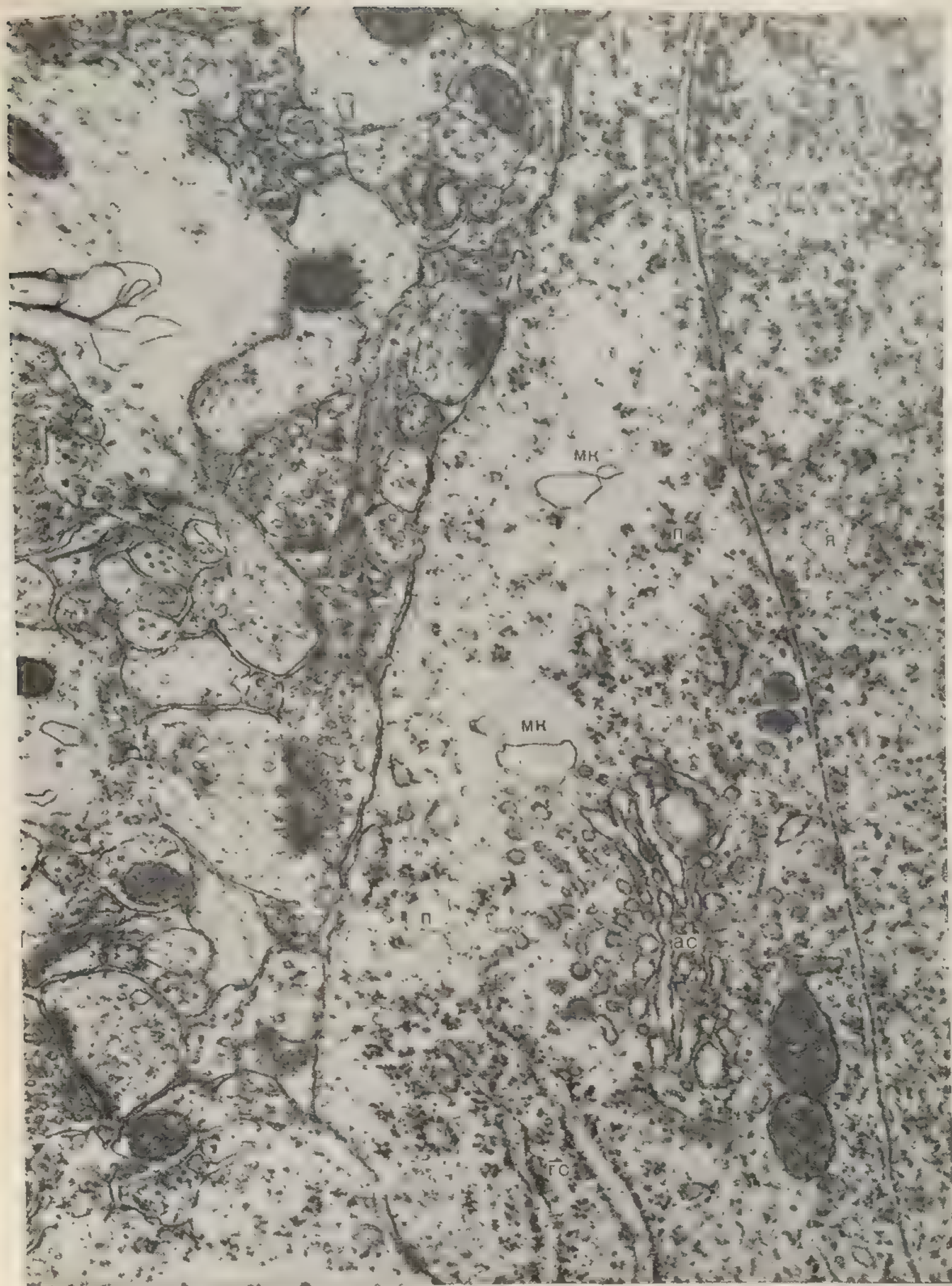


Рис. 15. Сочетание пролиферации элементов агранулярной сети с очаговыми изменениями цитоплазмы и появлением мембранных включений (30—96 мг/кг, 26 дней введения). Ув. 15 000.

и м.
15 000

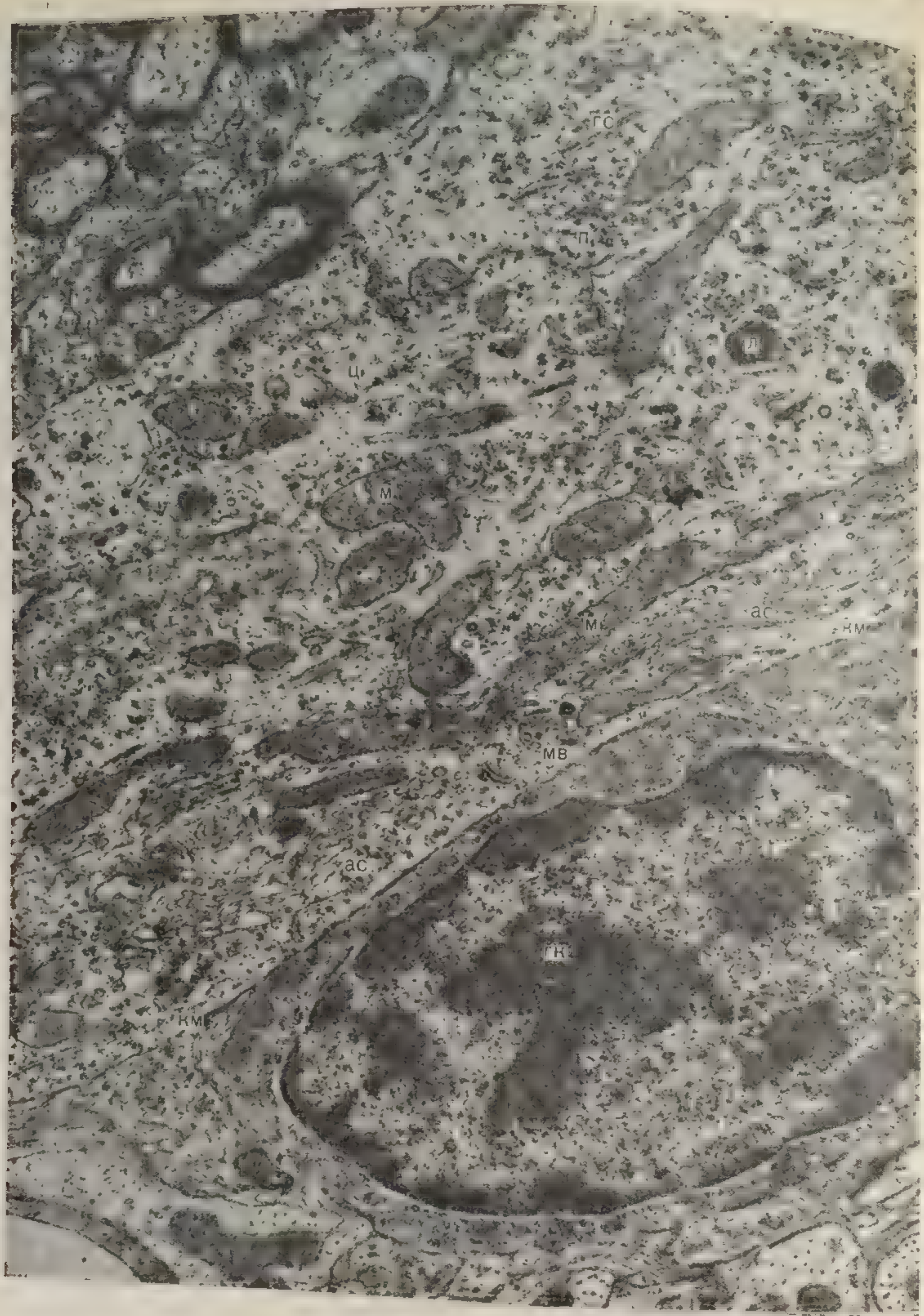


Рис. 16. Перемещение скоплений элементов агранулярной сети к периферии клетки (30—144 мг/кг, 40 дней введения). Ув. 7 800.

Рис. 17.

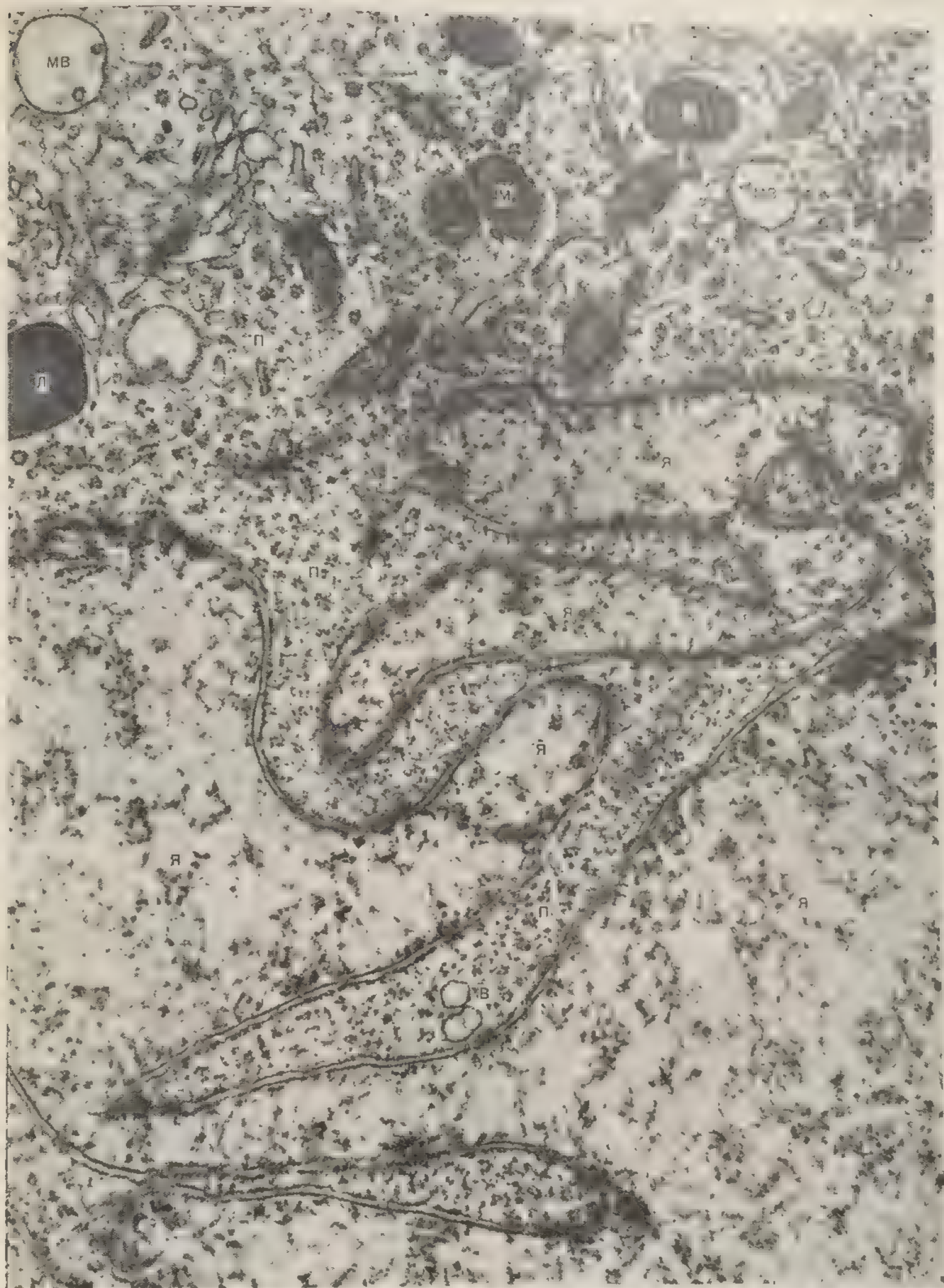


Рис. 17. Деформация ядра нервной клетки. Множество полисом в складках ядра (30—144 мг/кг, 40 дней введения). Ув. 17 000.

тивных процессов в нервной клетке на ранних стадиях ретроградной дегенерации находила структурное выражение в явлениях хроматолиза и сходных изменениях ультраструктуры и формы ядра [Боголепов Н. Н., 1971; Kirkpatrick J. B., 1968; Dixon J. S., 1969, и др.].

Ядра с неровным контуром чаще встречаются на онтогенетическом материале, чем в нервных клетках взрослого животного [Яковлева Н. И., 1972, и др.].

Одновременно с изменениями конфигурации ядра выявляется активация ядрышка; оно увеличено, нередко не располагается в центре ядра, а сдвигается к периферии, в некоторых случаях прилегает к ядерной мембране. Наряду с увеличением размеров ядрышка наблюдаются складчатость ядерной оболочки, появление в цитоплазме многочисленных лизосом, увеличение числа полисом, набухание цистерн гранулярной сети.

Количество выявляемого электронно-микроскопически ядерного хроматина несколько уменьшается, наблюдаются его скопления у ядерной мембраны, особенно у ее складок. По данным электронной микроскопии можно предполагать, что плотность, количество и распределение выявляемого на срезах ткани ядерного хроматина служат косвенным показателем интенсивности синтеза протеинов в нервных клетках.

Существенные изменения претерпевает оболочка ядра: количество пор увеличено, имеются варикозные расширения просвета между наружной и внутренней мембранами оболочки ядра. Наружная мембрана оболочки образует выпячивания в цитоплазму нервной клетки, которые контактируют с элементами гранулярной сети. Хотя оболочку ядра иногда рассматривают как специализированную часть эндоплазматической сети, в норме лишь в единичных случаях можно наблюдать переход цистерн гранулярной сети в ядерные мембраны. При хронической морфинной интоксикации увеличивается, во-первых, количество цистерн гранулярной сети, контактирующей с ядерной оболочкой, во-вторых, количество складок наружной ядерной мембраны, в-третьих, количество рибосом, прикрепленных к наружной ядерной мембране или к ее складкам.

Параллельно с изменениями ядра выявляются изменения в гранулярной сети и полисомах. Однако направленность этих изменений отличается от острой морфинной интоксикации. Если при однократном введении наиболее распространенной реакцией нервных клеток был хроматолиз, то при хроническом введении клетки выглядят скорее гиперхромными: количество полисом, рибосом и трубочек гранулярной сети увеличивается. Особенно заметно увеличивается количество свободных полисом по сравнению с элементами гранулярной сети, которые в этом случае не образуют закономерно сгруппированных скоплений — глыбок тигроида. Количество полисом увеличивается особенно заметно вблизи ядра и прежде всего в складках ядерной мембраны. Известно, что и в норме количество рибосом в области пальцевидных вдавлений в ядро несколько увеличено по сравнению с плотностью их расположения в цитоплазме, однако при

хронической морфинной интоксикации плотность рибосом и полисом в местах инвагинаций ядерной мембраны заметно возрастает. Это хорошо видно на рис. 18, где показан участок нервной клетки с увеличением количества полисом в складках ядерной мембраны, несколько менее выраженным в цитоплазме. Такое явление сочетается с увеличением оргanelл в цитоплазме клетки, прежде всего лизосом и митохондрий; при этом число скоплений гранулярной сети, формирующих глыбки тигроида, уменьшено.

При хронической морфинной интоксикации увеличение количества полисом вообще больше выражено в перинуклеарной зоне. На рис. 19 показан как бы пояс полисом вокруг ядра, формирующий картину перинуклеарного гиперхроматоза. На рисунке видно скопление элементов гранулярной сети у пальцевидных вдавлений; число трубочек, расположенных вблизи ядра, и их протяженность заметно больше по сравнению с цистернами гранулярной сети, разбросанными в цитоплазме по периферии тела клетки. Несмотря на уменьшение количества цистерн гранулярной сети, цитоплазма не выглядит обедненной оргanelлами из-за многочисленных митохондрий. В этой клетке обращают на себя внимание мелкие очаговые просветления цитоплазмы и расположение полисом небольшими скоплениями, что, по-видимому, свидетельствует о нарушении синтеза белков. Увеличение количества митохондрий, складчатость ядра и скопление полисом в перинуклеарной области говорят об активации белоксинтезирующего аппарата клетки.

Увеличение количества полисом, при небольших увеличениях создающее картину умеренного гиперхроматоза клетки, особенно отчетливо видно на рис. 20. Увеличение числа полисом не соответствует увеличению числа трубочек гранулярной сети и рибосом, прикрепленных к ним. Это выявляется при сопоставлении многочисленных полисом и единичных скоплений элементов гранулярной сети, образующих глыбки тигроида. В таких клетках цистерны агранулярной сети нередко расширены, отечны, частично фрагментированы. В цитоплазме клетки появляются множественные мультивезикулярные тела и фибриллы, не образующие пучков и идущие в различных направлениях.

При хронической морфинной интоксикации увеличение в цитоплазме нервных клеток количества полисом, создающее картины гиперхроматоза различной степени, сочетается с уменьшением числа скоплений трубочек гранулярной сети, которые уже не формируют глыбки тигроида.

Увеличение количества свободных рибосом с умеренным набуханием цистерн гранулярной сети, агранулярной сети и митохондрий Н. А. Морозов (1972) рассматривает как морфологическое выражение наркотического состояния при электропаркозе, что, по-видимому, имеет некоторые общие механизмы с изменениями нервных клеток при морфинной интоксикации.

Увеличение количества полисом и цистерн гранулярной сети в первую очередь наблюдается в крупных пирамидах V и III слоев, которые обладают сравнительно большим объемом цитоплазмы по

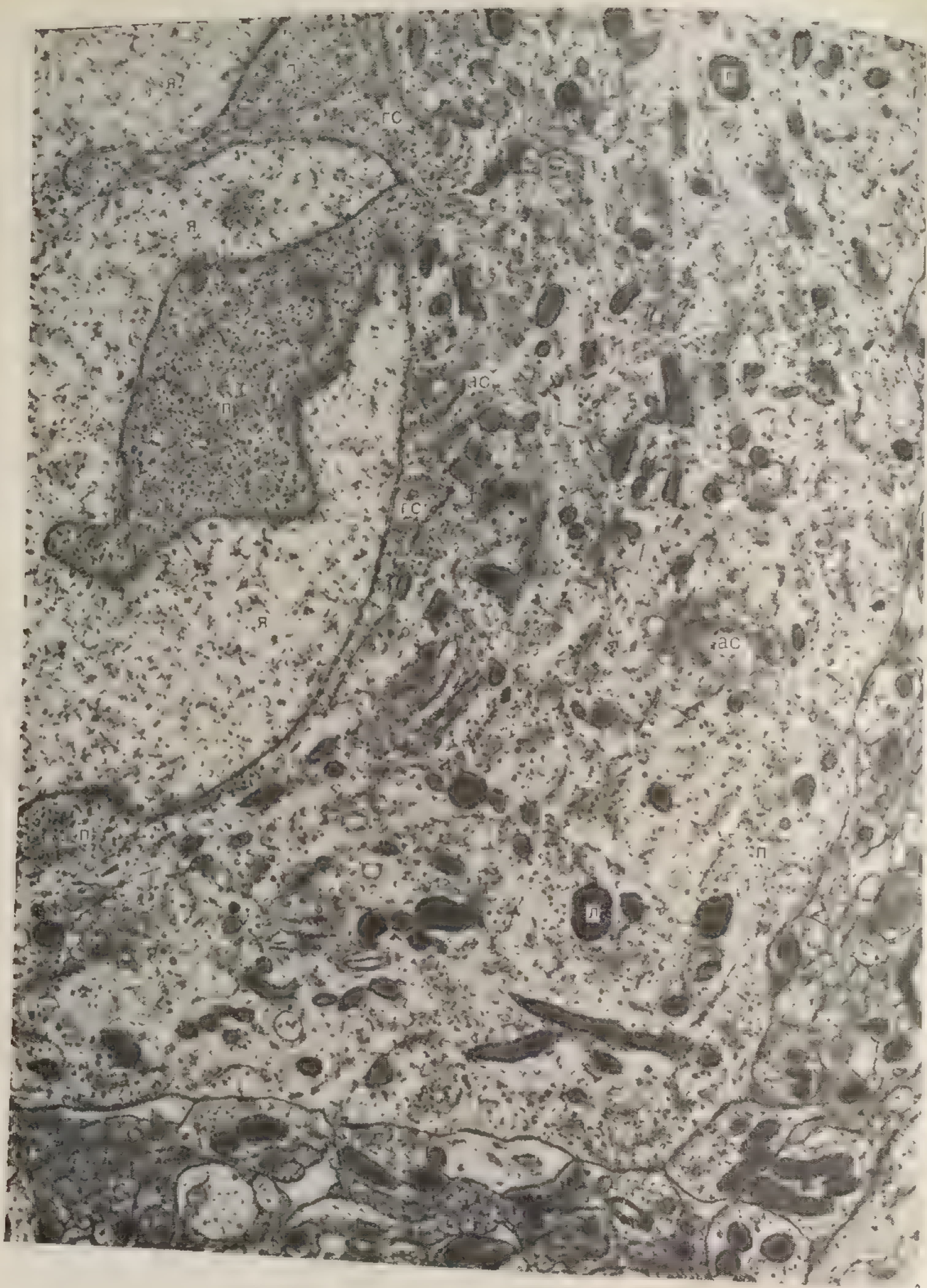


Рис. 18. Увеличение количества полисом, особенно выраженное в складках ядра и перинуклеарной области. Крупный пирамидный нейрон (30—144 мг/кг, 40 дней введения). Ув. 3 400.

Рис. 19. Рез-
ультаты

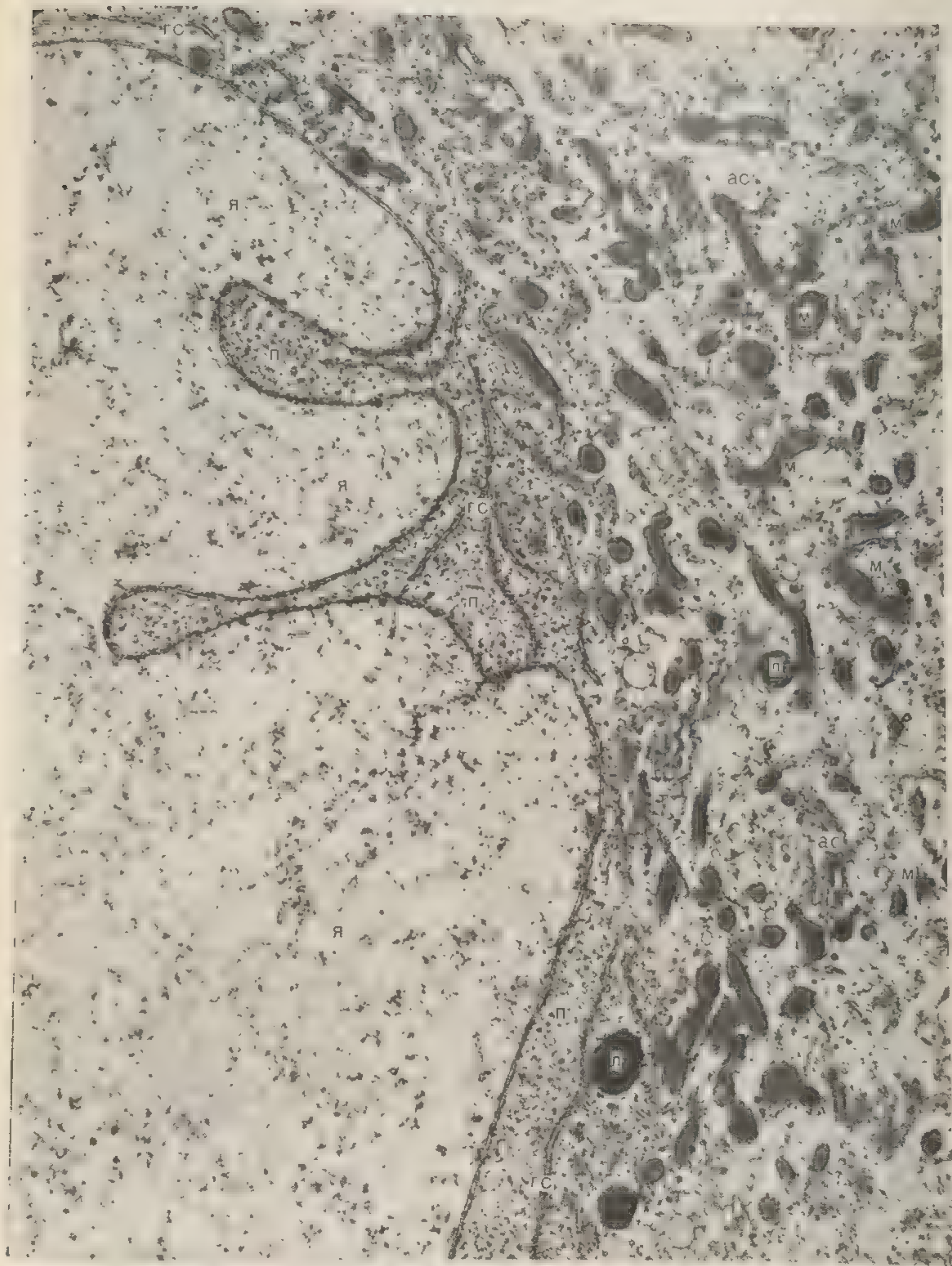


Рис. 19. Резкое увеличение количества полисом в перинуклеарной области, сочетающееся с большим числом митохондрий в цитоплазме этой клетки (30 - 144 мг/кг, 40 дней введения). Ув. 5 600.

в сканирующей
(30) 111

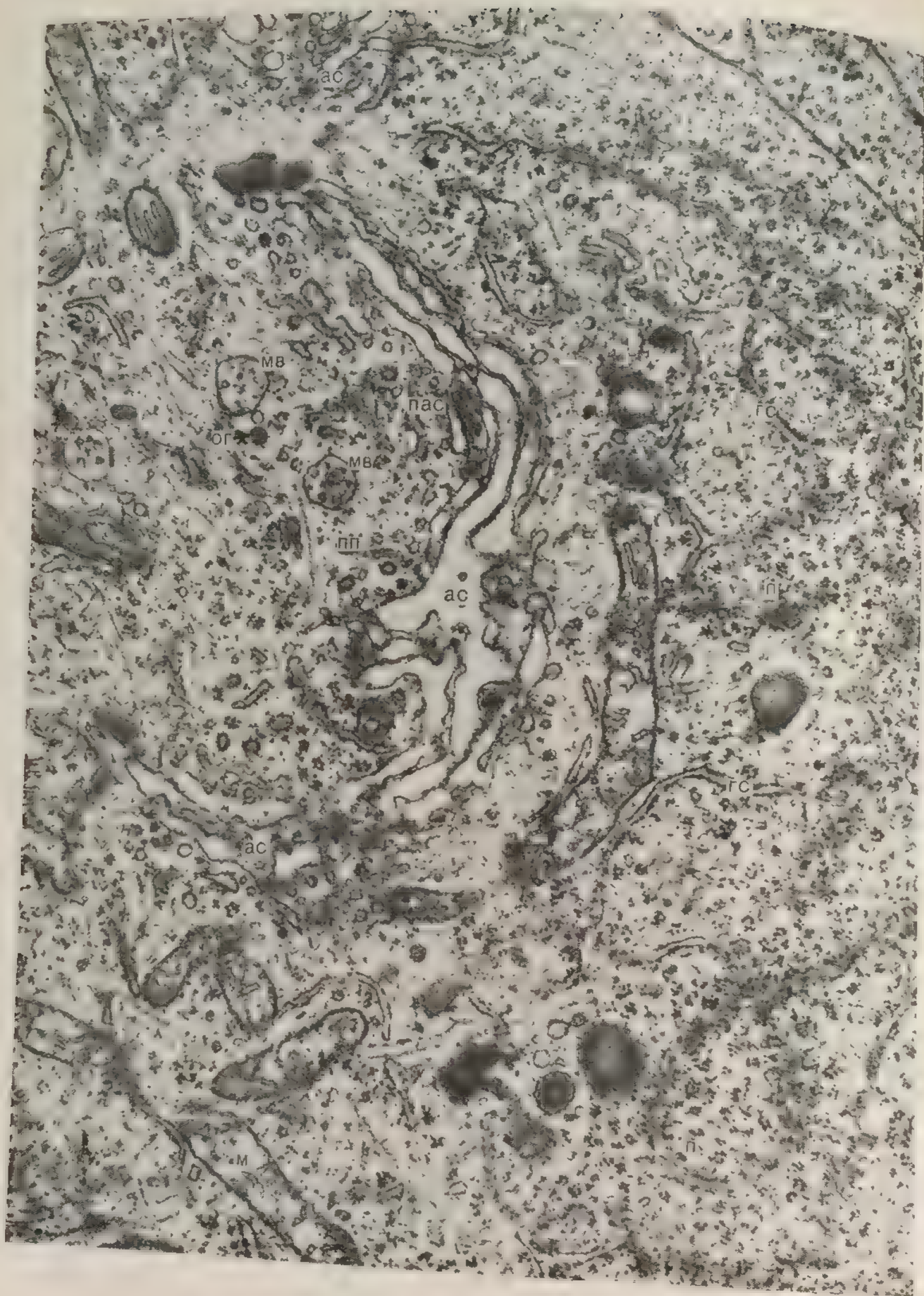


Рис. 20. Увеличение количества полисом и цистерн гранулярной сети, создающие картину умеренного гиперхроматоза клетки (30—144 мг/кг, 40 дней введения). Ув. 19 000.

Рис. 21.
мирующе

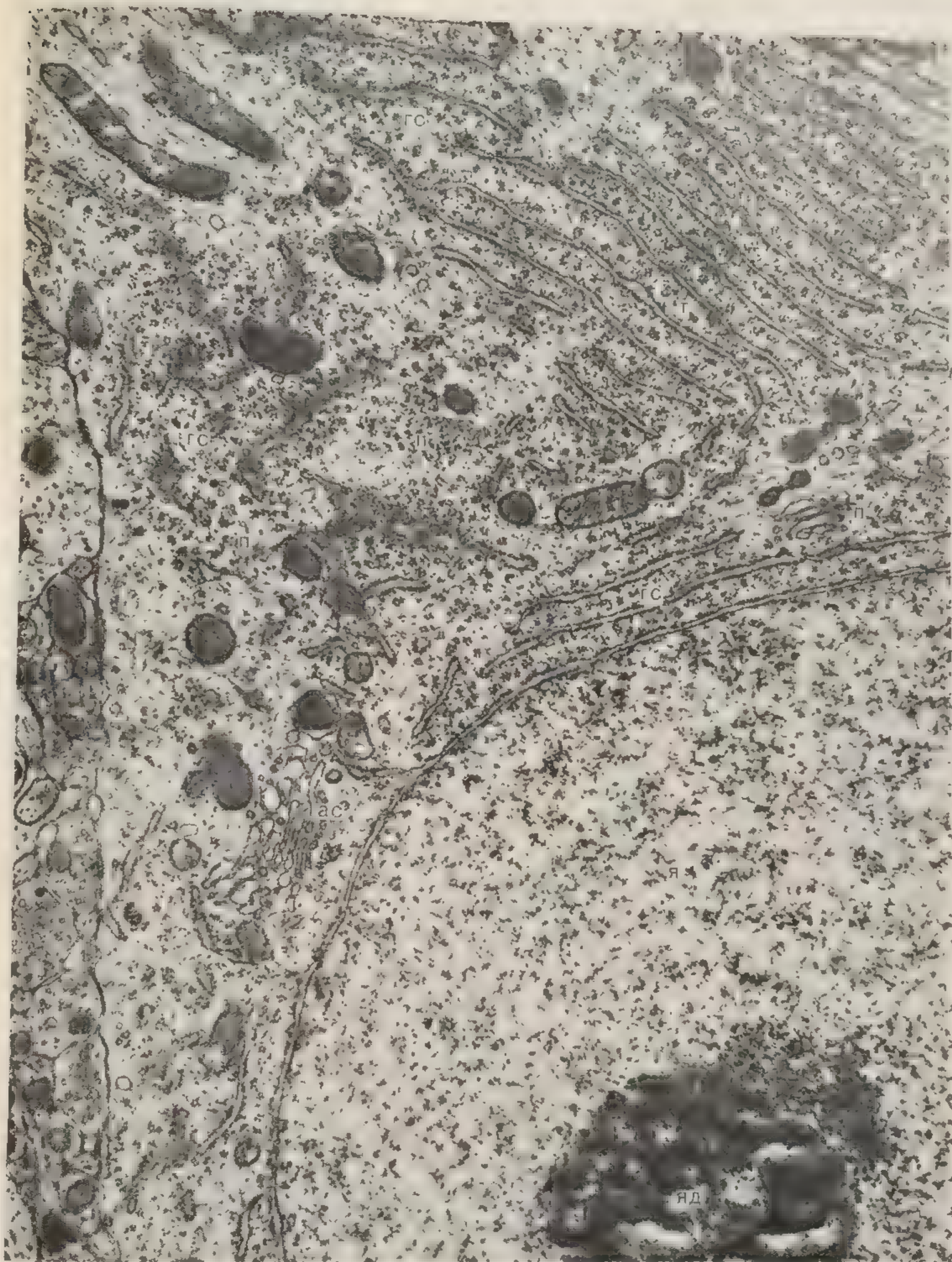


Рис. 21. Выраженное увеличение количества цистерн гранулярной сети, формирующее большие по сравнению с нормой скопления. Крупный пирамидный нейрон (30—144 мг/кг, 40 дней введения). Ув. 15 000.

и, содей
дней введ

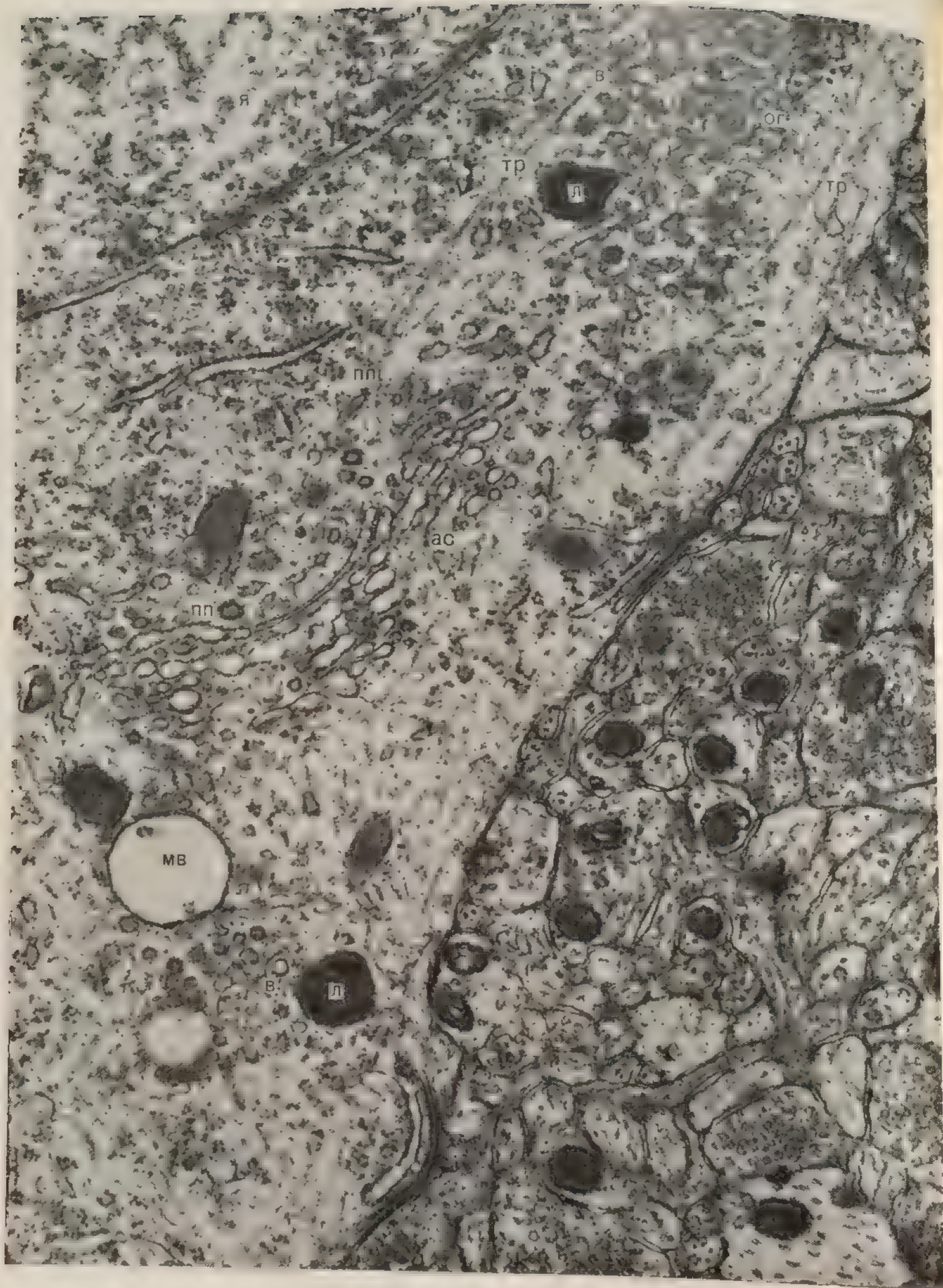


Рис. 22. Появление в цитоплазме нейрона большого количества пузырьков и мелких вакуолей. Видны также многочисленные трубочки и пузырьки, покрытые дополнительной оболочкой (30 мг/кг, 20 дней введения). Ув. 17 000.

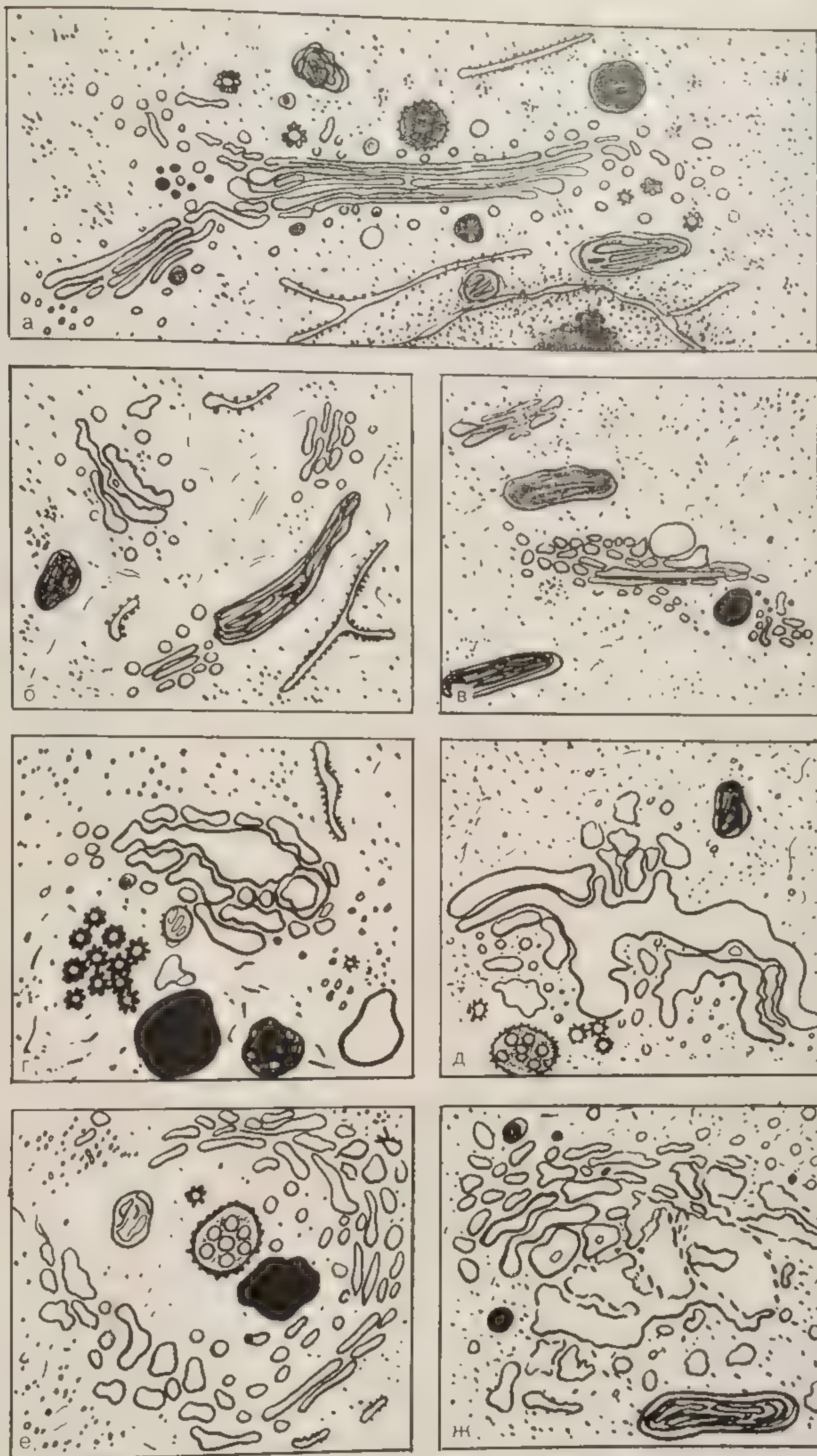


Рис. 23. Изменения агранулярной сети при хронической морфинной интоксикации (схема).

а — увеличение протяженности агранулярной сети; б — увеличение количества скопления элементов агранулярной сети; в — вакуолизация цистерн агранулярной сети, появление вокруг них большего числа пузырьков; г — набухание цистерн агранулярной сети, образование вблизи от нее скоплений пузырьков, покрытых дополнительной оболочкой, и лизосом; д — набухание и деформация цистерн агранулярной сети; е — образование кольцевидных форм агранулярной сети с образованием в центре лизосом; ф — образование мультивезикулярных тел, измененных митохондрий; ж — фрагментация агранулярной сети.

сравнению с ядром. Эти клетки содержат крупные скопления элементов гранулярной сети, которые при светооптическом исследовании выявляются как глыбки базофильного вещества, заполняющие значительную часть цитоплазмы.

Однако в крупных пирамидных клетках может наблюдаться и увеличение количества полисом при уменьшении количества цистерн гранулярной сети, и увеличение числа цистерн гранулярной сети (рис. 21), формирующее более крупные глыбки тигроида. Крупные первные клетки с большим объемом цитоплазмы выглядят менее измененными, чем мелкие первные клетки. Однако при более сохранной структуре тела крупных пирамидных первных клеток их апикальные дендриты страдают, по-видимому, несколько сильнее, чем дендриты мелких пирамид и звездчатых клеток.

Для объяснения неодинаковой ранимости различных типов первных клеток (в том числе крупных пирамид по сравнению с мелкими пирамидами и звездчатыми клетками) в настоящее время предложено несколько гипотез. Это различная реактивность разных типов нейронов, особенности их кровоснабжения, трофики и метаболизма, а также различия их роли в структурно-функциональных констелляциях нейронов. В некоторых первных клетках наблюдается увеличение количества митохондрий, что свидетельствует о стойком изменении окислительного и энергетического метаболизма этих клеток, обычно в сочетании с умеренно выраженной хроматолитической реакцией, которая, однако, наблюдается значительно реже, чем при одноразовом введении.

Наряду с показанным выше увеличением или уменьшением количества полисом в цитоплазме первных клеток в отдельных клетках появляется больше, чем в норме, фибрилл и трубочек, что указывает уже на конформационные изменения липопротеинов цитоплазмы. Появление в цитоплазме трубочек нередко сопровождается образованием множества пузырьков различной величины, формы и структуры (рис. 22). Это и мелкие вакуоли, и мелкие осмиофильные гранулы, и пузырьки с дополнительной оболочкой («coated vesicles»), и пузырьки с осмиофильным материалом в центре. Эти изменения сходны с реакцией на острое введение морфина, но заметно более выражены; при этом и в зоне агранулярной сети видны многочисленные пузырьки. Вокруг агранулярной сети появляется много пузырьков, покрытых дополнительной оболочкой («coated vesicles»). В таких клетках наблюдаются некоторое увеличение числа лизосом и темных осмиофильных включений, исчезновение крист и превращение некоторых митохондрий в вакуоленодобные образования.

Таким образом, полученные данные указывают на отчетливую реакцию структур, связанных с белоксинтезирующей функцией клеток, на хроническую морфинную питокификацию. В первую очередь это касается элементов агранулярной сети; основные формы их изменений показаны на рис. 23. С этими изменениями взаимосвязаны активация ядра и ядрышка, увеличение количества полисом при уменьшении числа цистерн гранулярной сети, продуктивная реакция митохондрий.

ПАТОЛОГИЯ ДЕНДРИТОВ ПРИ ОСТРОЙ
И ХРОНИЧЕСКОЙ МОРФИННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

При интоксикации морфином одновременно с патологическими признаками в телах нервных клеток развиваются реактивные изменения дендритов, состояние которых играет большую роль в функциональных и патологических изменениях нейронов. Изменения дендритов весьма выражены, поэтому для сравнения на рис. 24 показана ультраструктура дендритов в норме.

Ствол крупного дендрита наряду с органеллами, содержащимися и в теле нервной клетки, имеет многочисленные трубочки. В ультраструктуре дендритов трубочки являются одним из характерных признаков; их число в крупных дендритах довольно велико и постепенно уменьшается по мере разветвления и истончения дендритов. На рис. 24 представлены ствол дендрита среднего диаметра, в котором трубочки и митохондрии являются основными органеллами. Кроме трубочек, в дендритах встречаются нейрофиламенты, цистерны гранулярной, редко — агранулярной сети, митохондрии, вакуоли, мультивезикулярные тела, лизосомы. Дендриты не имеют миелиновой оболочки, но им присущи шипики, содержащие шипиковый аппарат. Распределение синапсов, ультраструктура постсинаптической мембраны, наличие субсинаптических структур также участвуют в характеристике дендритов.

Подчас на электроно-микроскопических фотографиях довольно трудно отнести ту или иную конкретную клетку к пирамидным, звездчатым, веретенообразным нейронам и т. д. Место отхождения и начальный отдел хотя бы одного дендрита в плане среза значительно облегчают эту задачу. Наиболее характерно отхождение верхушечных дендритов пирамидных клеток; при этом ультраструктура цитоплазмы постепенно переходит в ультраструктуру дендрита и также не сразу увеличивается число трубочек, пучки которых видны уже в цитоплазме нейрона вблизи от места отхождения дендрита.

От пирамидных клеток верхушечный дендрит отходит ровным, крупным стволом, который если и отдает ветки, то заметно меньшего диаметра.

Дендриты звездчатых клеток чаще имеют неровный контур, их диаметр быстро уменьшается по мере отдаления от тела клетки, уже в самом начале основной ствол отдает многочисленные веточки. Нередко уже по небольшому диаметру отходящего дендрита можно идентифицировать звездчатую клетку.

Форма дендритов, сохранность их органелл, ультраструктура расположенных на них синапсов служат одним из важных показателей влияния морфина на нейрон в целом.

Наиболее заметно изменяются крупные ветки дендритов и их разветвления. Тончайшие ветки, на которых располагается основная масса аксодендритических синапсов, при однократном введении нар-

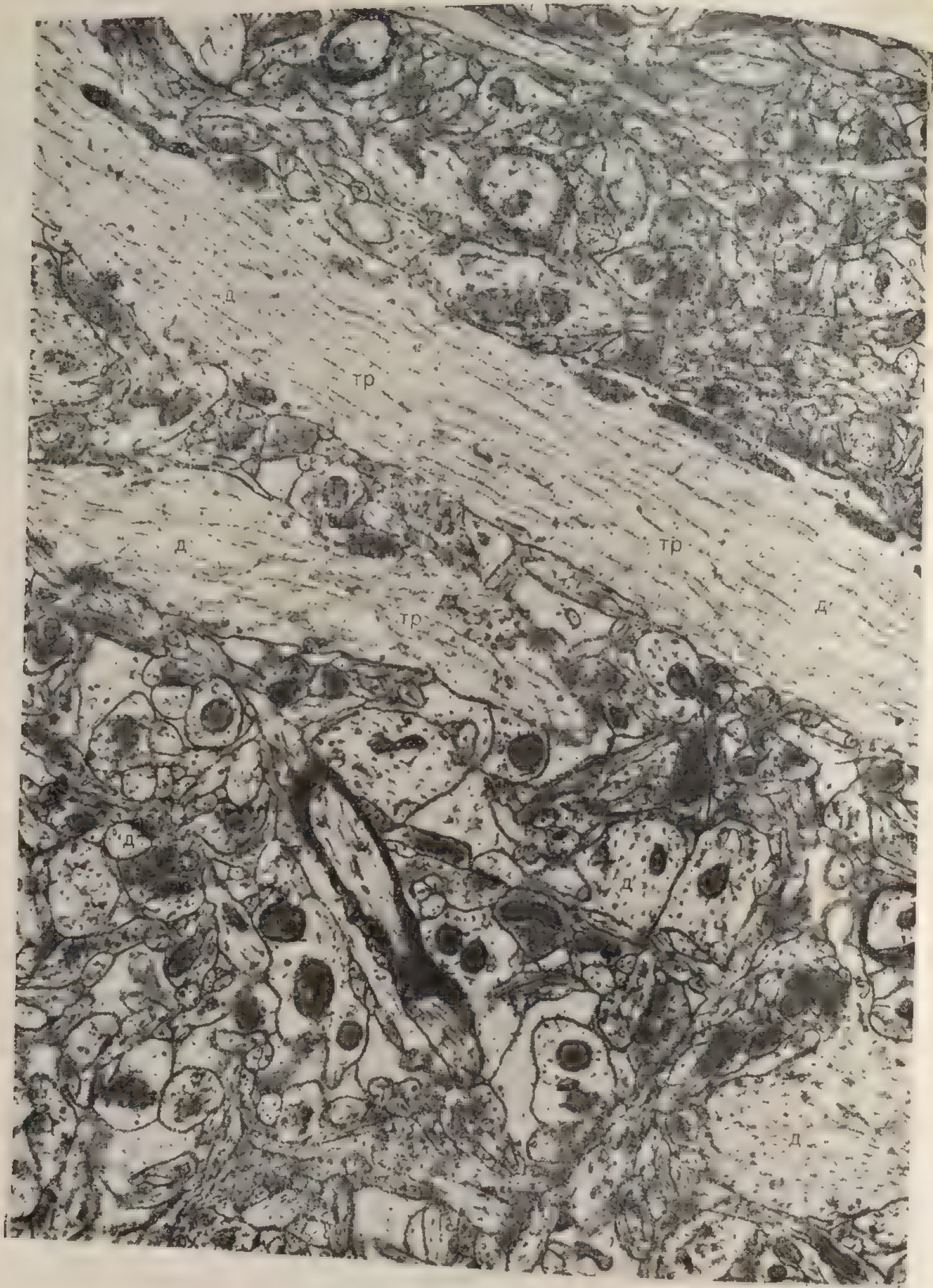


Рис. 24. Ультраструктура среднего диаметра дендритов нервных клеток коры больших полушарий в норме. Ув. 7 800.

котика в ранние сроки (до суток) изменяются менее заметно. Изменения в дендритах начинаются с некоторого уменьшения количества трубочек, которые фрагментируются: их отрезки, видимые на продольных срезах, становятся более короткими и извитыми, их параллельность нарушается. На поперечных срезах диаметр и форма трубочек становятся более полиморфными, равномерность их распределения несколько нарушается.

В отдельных дендритах наблюдается некоторое увеличение количества митохондрий. Митохондрии мелкие, с осmioфильным матриксом и хорошо выраженными кристами. Патологические изменения (набухания, фрагментации и т. п.) митохондрий в дендритах наблюдаются редко. В некоторых случаях выявляется некоторая очаговость в локализации митохондрий в дендритах, но она согласуется с расположением и других оргanelл — агранулярной или гранулярной сети, мультивезикулярных тел и т. д.

Иногда наблюдается повреждение дендритов, которое выражается в появлении в них большего, чем в норме, числа лизосом, мультивезикулярных тел, темных осmioфильных включений и т. д. Таких дендритов немного, но они служат важным признаком патологических изменений определенной части нейронов.

Хроническая интоксикация морфином вызывает отчетливые деструктивные изменения дендритов, и они нередко становятся наиболее выраженным признаком нарушений ультраструктуры мозга. Особенно сильно влияет на выраженность изменений дендритов длительность воздействия морфина.

В сериях экспериментов с введением животному постоянной дозы морфина (30 мг/кг), которая для крыс является среднетоксической, не слишком высокой дозой, выраженные изменения в дендритах начинаются через несколько дней после начала опыта. Важным признаком служат появление очагов просветления, отдельных крупных вакуолей, перераспределение по поперечнику дендрита или некоторое уменьшение количества трубочек.

Для морфинной интоксикации характерно именно очаговое, локальное изменение дендритов, что четко выявляется как на поперечных, так и на продольных срезах дендритов. Очаговость изменений дендритов при воздействии морфина отличается от других форм повреждений дендритов при различных патологических процессах в нейроне, в том числе от других интоксикаций и воздействия лекарственных веществ.

В литературе нам не удалось встретить описания сходных форм повреждений дендритов и при рассмотрении морфологических изменений при различных психических заболеваниях.

На ранних стадиях процесса сначала появляются очаговые просветления, в некоторых случаях сопровождающиеся образованием вакуолей. В начальный период патология дендритов выражается также в уменьшении количества трубочек и их фрагментации. Появляются набухшие митохондрии с уменьшенным количеством крист.

В норме дендриты нейронов различных типов, расположенные в разных слоях коры, могут иметь различия в количестве трубочек.

В коре больших полушарий можно встретить дендриты, которые практически лишены органелл, и лишь 2—3 трубочки видны в цитоплазме.

Повреждение дендритов при морфинной интоксикации, как уже подчеркивалось, отличается очаговостью изменений. На поперечном срезе дендрита одна его часть имеет сохранные трубочки: не расширенные, не сдвинутые в группы, не деформированные, а другая часть, пустая, светлая, в ней нет ни трубочек, ни продуктов их распада. Очаговые выпадения, четко очерченные зоны просветления в дендритах, лишенные органелл, — отчетливый признак их повреждения при хроническом введении морфина.

Очаговая деструкция дендритов показана на рис. 25, где видны несколько измененных апикальных дендритов пирамидных клеток, срезаемых поперечно. В одном из дендритов есть очаг просветления, лишенный органелл. В другом дендрите очаг просветления занимает большую часть поперечного среза, на фоне которого видна крупная вакуоль. Иногда в местах исчезновения трубочек выявляется мелко гранулярный и фибриллярный материал, по-видимому, это результат распада органелл дендрита.

Деструкция определяется чаще всего в дендритах средних размеров и их разветвлениях. Крупные стволы изменяются реже и их повреждения менее выражены.

В большинстве случаев митохондрии остаются сохранными, в некоторых случаях их матрикс становится более осмиофильным по сравнению с нормой. Реже митохондрии набухают, увеличиваются в размерах, теряют кристы и превращаются в вакуоленодобные образования со светлым осмиофильным матриксом, окруженные двойными мембранами (или фрагментами мембраны). Однако следует еще раз подчеркнуть, что изменения митохондрий встречаются редко, далеко не во всех дендритах и играют частную роль в патологии дендритов при морфинной интоксикации. Появление измененных митохондрий всегда сочетается с уменьшением трубочек и локальными очагами просветления цитоплазмы дендрита (рис. 26).

Локальность очага с просветлением цитоплазмы дендрита, исчезновением трубочек и появлением мембранных включений (которые могут быть результатом деструкции митохондрий или новообразования мембранных комплексов) отчетливо определяется и на продольных срезах дендритов.

Выраженность деструкции трубочек дендритов и размер очагов просветления их цитоплазмы варьируют в довольно широких пределах: от мелких участков дендритов, в которых одновременно появляются осмиофильный мелкогранулярный и фибриллярный материал, мелкие вакуоли и единичные мембраны, до дендритов, в которых сохранные трубочки остаются в виде небольших скоплений по периферии поперечного среза, вблизи от мембран, окружающих этот дендрит. Несмотря на значительную выраженность дистрофических процессов в дендритах, часть митохондрий может оставаться сравнительно сохранный. Значительные повреждения трубочек дендритов могут сочетаться с нарушением целостности мембран, окружающих ден-

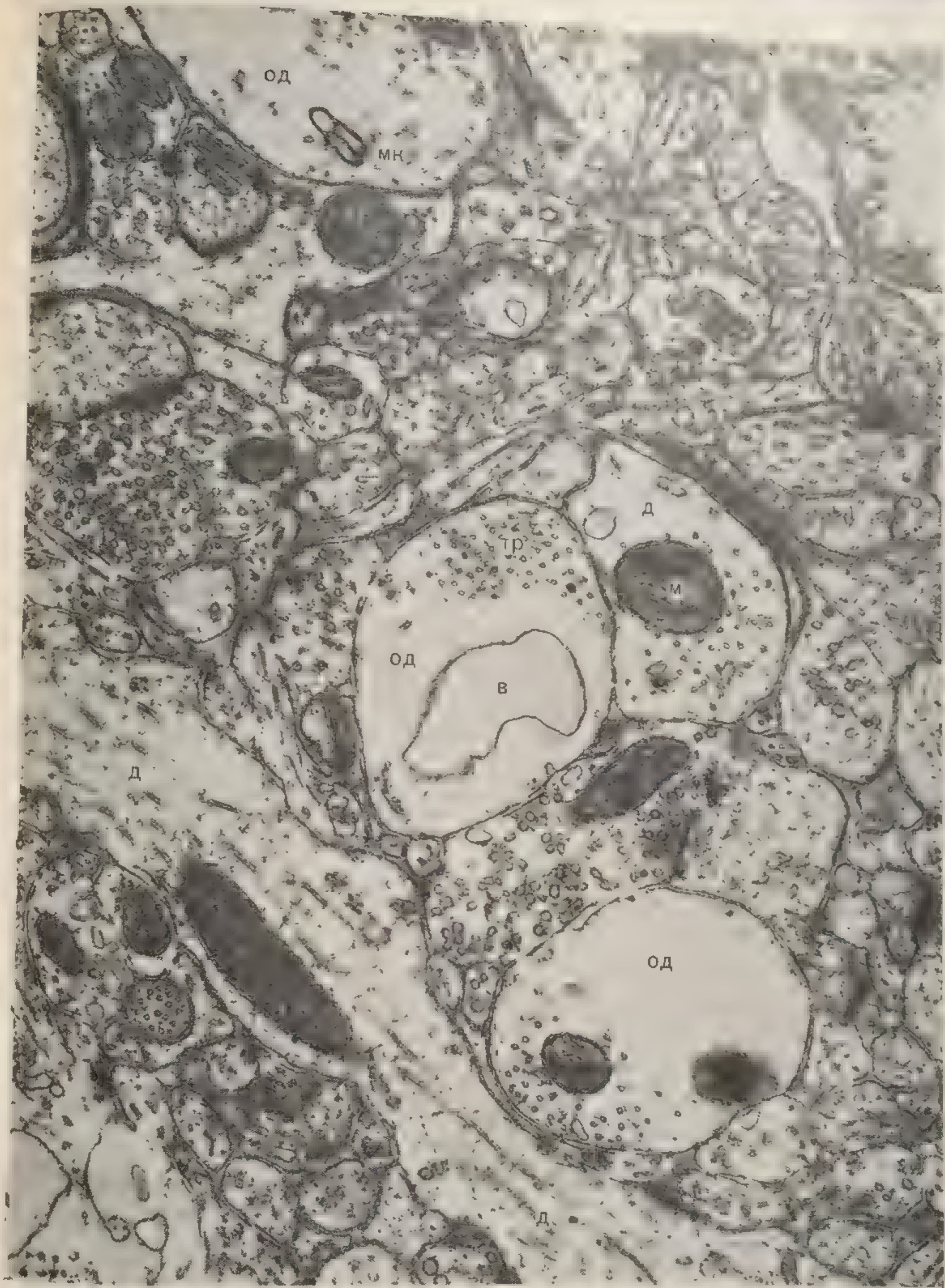


Рис. 25. Очаговая деструкция дендритов: исчезновение трубочек, появление крупных и мелких вакуолей, мелких мембранных комплексов (30 мг/кг, 20 дней введения). Ув. 17 000.

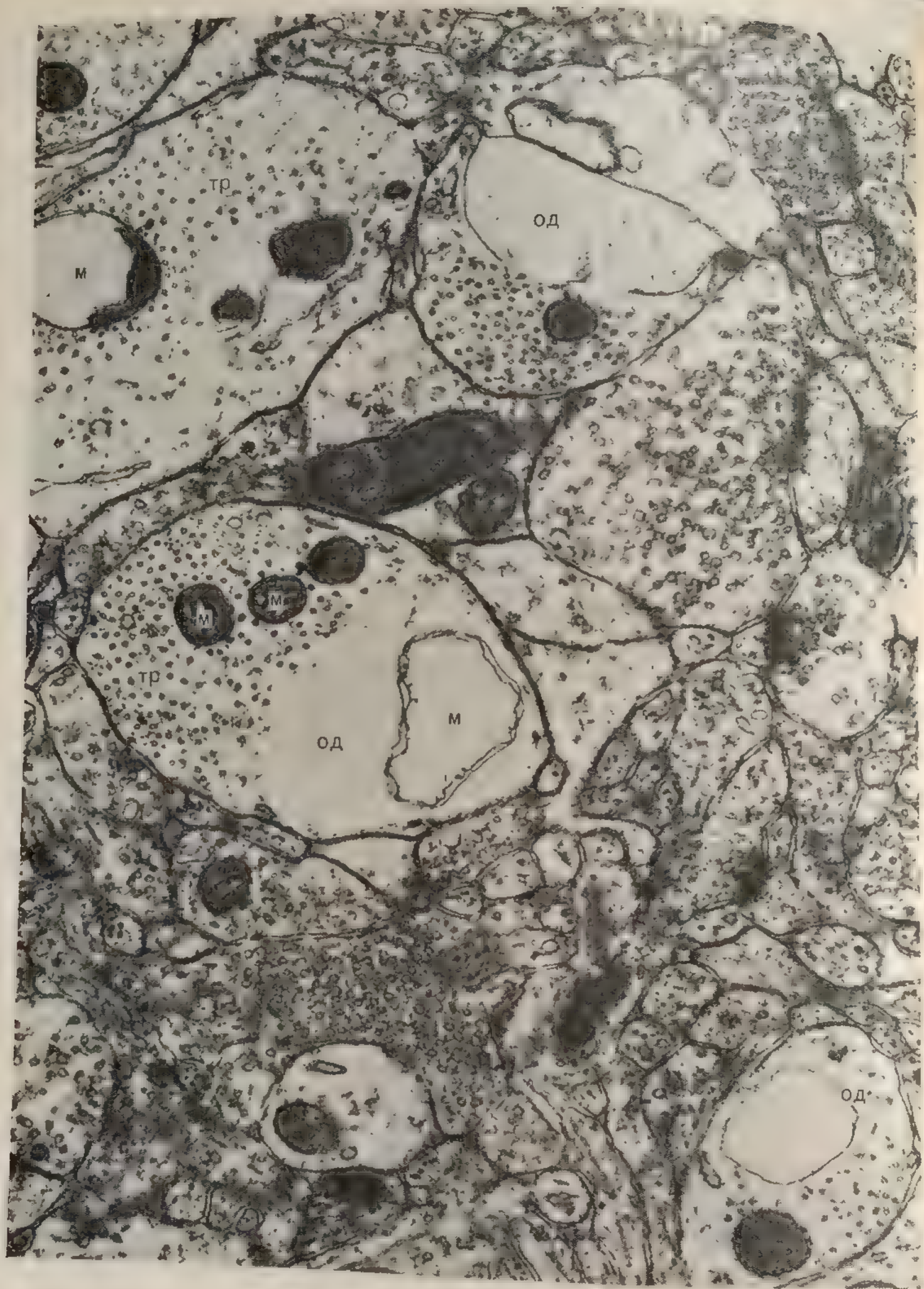


Рис. 26. Сочетание деструкции митохондрий с местным исчезновением трубочек дендритов. Обращает на себя внимание сохранность части митохондрий в наименее дендритах (30 мг/кг, 20 дней введения). Ув. 17 000.

дрит. Реже очаг просветления как бы «сдвигает» трубочки и митохондрии к мембранам, окружающим дендрит, в результате чего даже несколько увеличивается (рис. 27). В этом случае нет сомнения об очаговом изменении дендрита, что подчеркивается четкой границей между светлым, электроно-прозрачным участком измененной, лишенной органелл цитоплазмы и цитоплазмой по краю дендрита, где остались сохранными трубочки; матрикс сохраняет свою структуру, митохондрии не изменены (см. рис. 27).

Важным этапом в развитии деструктивных процессов в дендритах является образование комплексов мембран и миелиноподобных включений в местах очаговых просветлений. Мембранные включения могут быть представлены как отдельными или многочисленными кольцами, так и миелиноподобными телами, насчитывающими многочисленные концентрически расположенные мембраны, частично деформированные, имеющие места как расслоения, так и уплотнения, которые напоминают картины грубо измененного миелина. Мембранные включения четко указывают на то, что нормальный метаболизм белков нарушен, липопротеиновые комплексы цитоплазмы дендритов изменены резко и необратимо.

Начальные этапы образования сложных комплексов мембран также показаны на рис. 27, где они представлены округлыми замкнутыми профилями различного размера.

В дальнейшем количество профилей увеличивается и появляются скопления, состоящие из 3—5 концентрически расположенных мембран. Эти комплексы мембран имеют сначала сравнительно небольшой размер, в дальнейшем они увеличиваются и могут занимать большую часть поперечника дендрита.

При хроническом применении морфина видно, что с течением времени нарастают количество, размер и сложность комплексов мембран в дендритах. Это прослеживается в экспериментах с постоянной дозой морфина (30 мг/кг), вводимой в течение 20 дней, но особенно четко выражено развитие миелиноподобных тел в хронических опытах с увеличением доз морфина (от 30 до 144 мг/кг за 40 дней с учетом повышения толерантности).

Тенденция и направленность патологических изменений остаются прежними, сходными с экспериментами, в которых морфин вводили без повышения доз. В то же время выраженность изменений дендритов заметно усиливается, появление комплексов мембран и типичных миелиноподобных тел становится весьма частым признаком повреждения. Мембранные включения могут быть как единичными, так и множественными. Порой можно видеть на поперечном или продольном срезе дендрита 3—4 и даже больше комплексов концентрически расположенных мембран, однако расположение мембранных комплексов в дендритах остается очаговым. Единичные миелиноподобные тела имеют подчас причудливые очертания, крупные размеры и весьма сложную конфигурацию составляющих их мембран. Появление миелиноподобных тел в дендритах нередко сочетается с их варикозными изменениями.

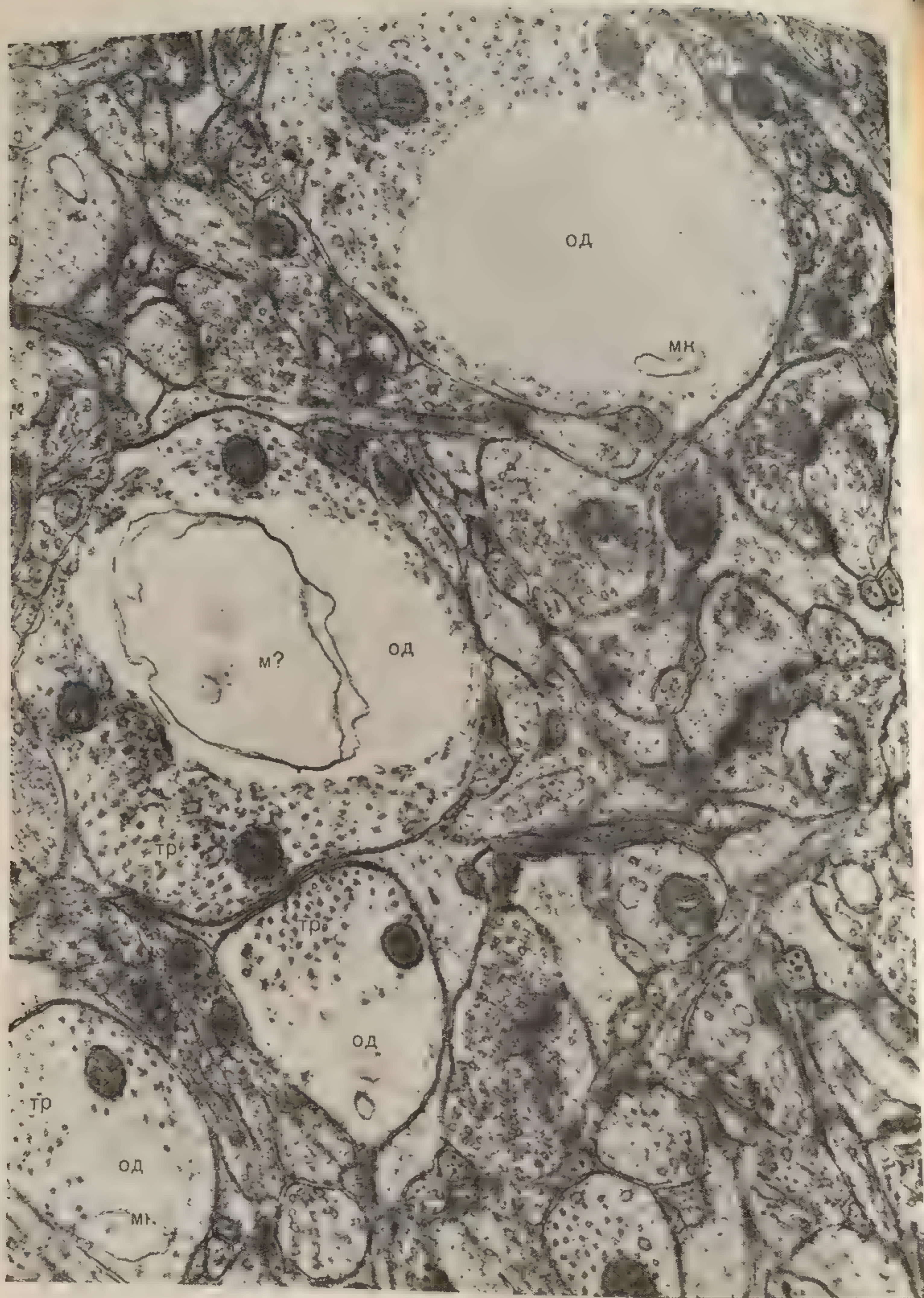


Рис. 27. Трубочки как бы «сдвигаются» к мембранам, окружающим дендрит; вследствие этого их плотность вблизи от очага просветления в некоторых случаях даже несколько увеличивается (30 мг/кг, 20 дней введения). Ув. 17 000.

На рис. 28 и 29 показаны типичные формы патологических изменений дендритов, сопровождающиеся появлением комплексов мембран в зонах очаговых просветлений.

Если при хроническом введении морфина в стабильных дозах скопления мембран появляются лишь в отдельных дендритах, то при введении наркотика в возрастающих дозах (от 30 до 144 мг/кг за 40 дней) у некоторых животных появляются концентрически расположенные мембраны, комплексы мембран и миелоноподобные тела в большинстве крупных дендритов (рис. 30). Выраженность этих изменений неодинакова в дендритах разных клеток, она наибольшая в апикальных дендритах пирамидных клеток.

Вопрос о том, какие сдвиги в метаболизме нейронов приводят к появлению мембранных и миелоноподобных структур в дендритах остается открытым, и можно высказать лишь некоторые предположения. По-видимому, появление отдельных мембран и их концентрических скоплений в дендритах указывает на грубое нарушение липопротеинового комплекса цитоплазмы. Сходные по структуре, но значительно более крупные комплексы мембран появлялись также при очаговой деструкции цитоплазмы клеток некоторых тканей, например, клеток печени в ответ на воздействие токсических агентов.

На основании данных литературы [Swift H., Hruban Z., 1964] и собственных наблюдений [Боголепов Н. Н., 1971] можно предположить, что появление комплексов концентрически расположенных мембран, иногда напоминающих миелоноподобные структуры, есть результат деструкции липопротеинов, причем эти структуры возникают, по-видимому, преимущественно за счет липидов. Несмотря на то, что появление мембранных включений может быть результатом патологических процессов различной этиологии и по существу неспецифическое, наиболее часто это бывает результатом токсического воздействия [Beux V., Hetenvi G., Phillips M. J. Z., 1969].

Весьма важно, что количество измененных дендритов увеличивается прямо пропорционально продолжительности введения и дозе морфина, но не все дендриты страдают в равной степени.

Начальные стадии изменений одних дендритов в виде очаговых просветлений сочетаются с реактивными изменениями других в форме увеличения количества митохондрий, также имеющих тенденцию к очаговому расположению. Митохондрии мелкие, с множеством плотно упакованных крист, так что иногда митохондрии напоминают темные осмиофильные тела.

В некоторых случаях наблюдается гнездное расположение поврежденных апикальных дендритов, причем каждый из них представлен округлым, достаточно крупным профилем и окружен муфтой мелких отростков. Эти отростки образуют синапсы либо между собой, либо непосредственно на этом дендрите. Такие картины позволяют считать, что повреждается «колодка» пирамидных клеток.

Деструкция дендритов, закономерности развития которой при морфинной интоксикации описаны выше, приводит к нарушению механизмов афферентного синтеза, сужению рецептивных полей нейронов, уменьшению количества синапсов на дендритах и т. д.

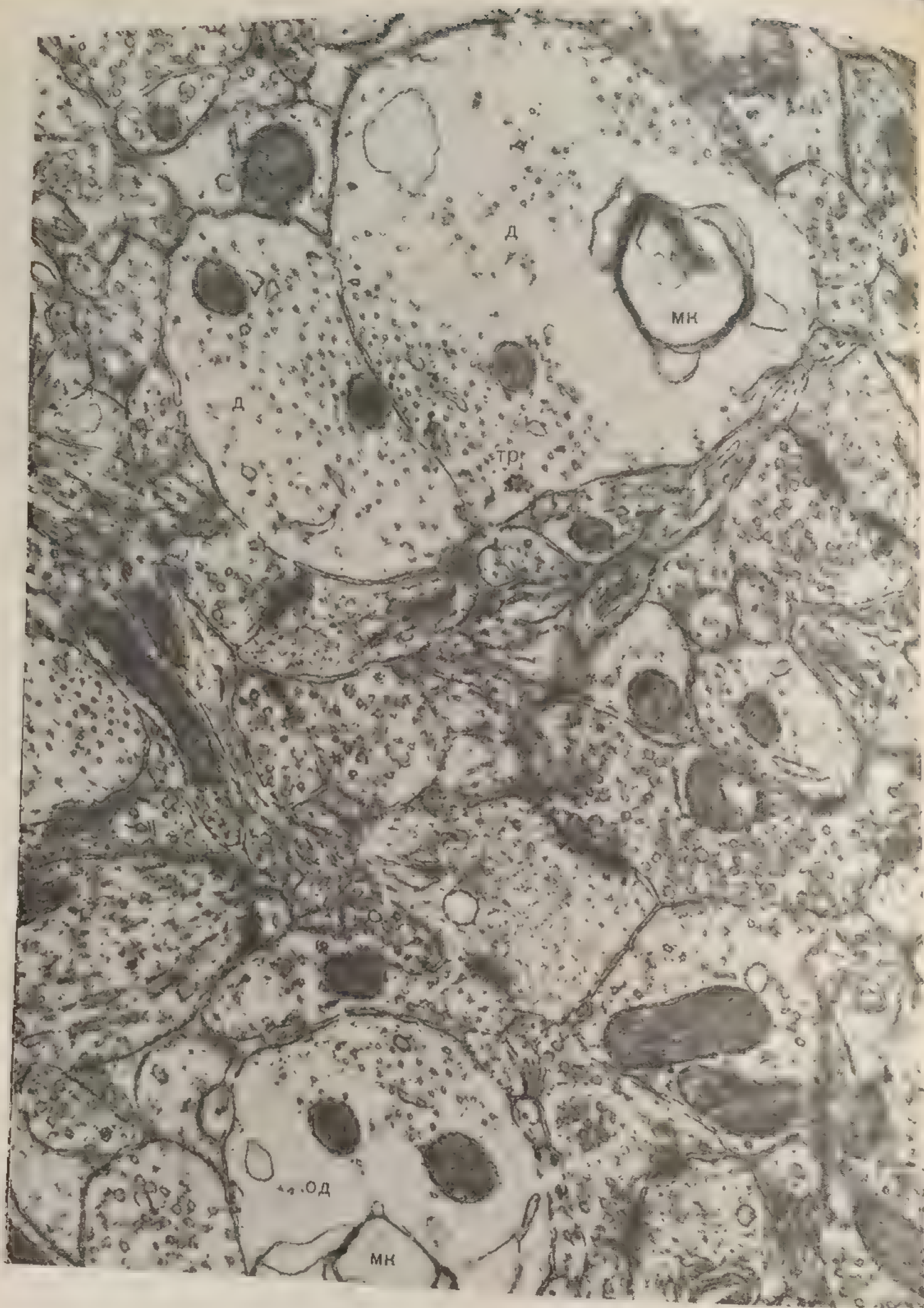


Рис. 28. Крупные миелиноподобные мембранные включения в дендриты с очаговыми изменениями (30 мг/кг, 20 дней введения). Ув. 17 000.

Рис. 29. Миелиноподобные включения в дендритах.

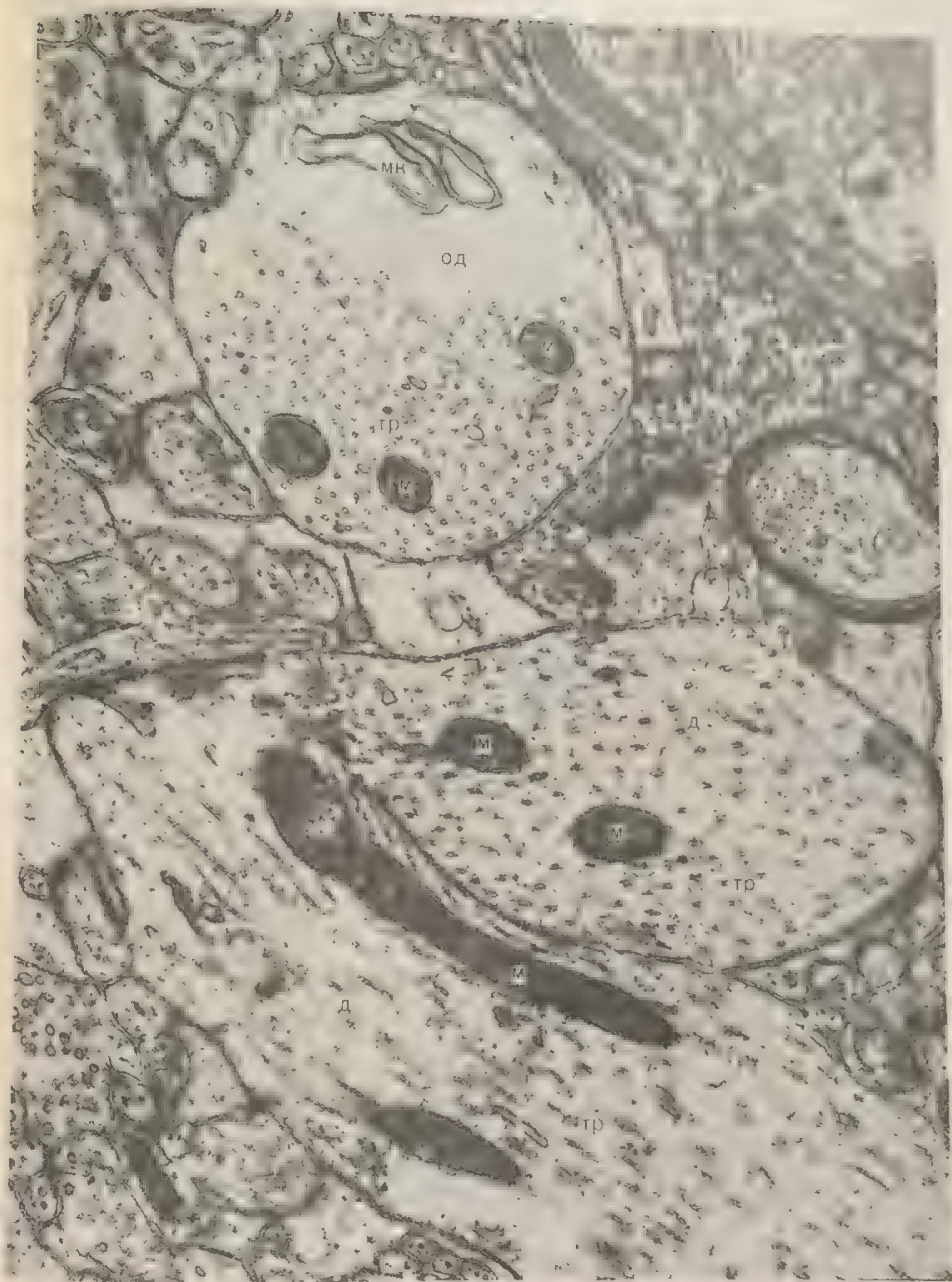


Рис. 29. Миелноподобные тела в измененных дендритах при введении возрастающих доз морфина (30—144 мг/кг, 40 дней введения). Ув. 17 000.

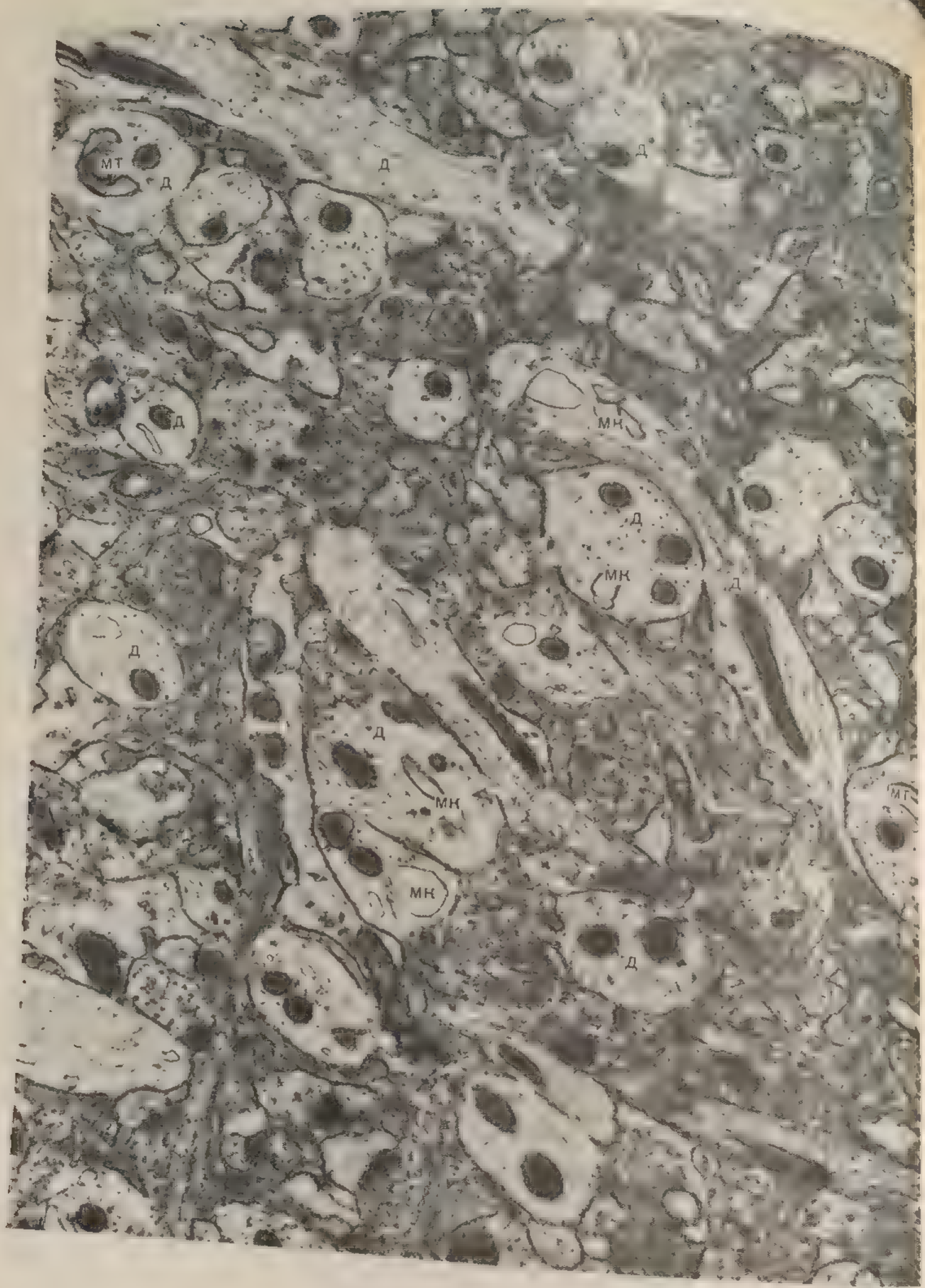


Рис. 30. Появление небольших скоплений концентрически расположенных мембран в большинстве дендритов (30—52 мг/кг, 26 дней введения). Ув. 7 800.

По мнению
доклада
Представ
менский ст
специализ
Из литературы
мы отделе
воздействия
вуют изме
стадий по
ейрона. Од
ях, воздейс
кисов (1948
дейшую ро
ступающей
(1965), А.
ватети связ
с этим изм
фином при
При пос
явить след
наются в с
струкция с
люстрации
казан ден
лений, в
в этом у
дрита в з
вый аппара
и сохрани
го ствола
ты, в кот
трубочек,
ла, набух
дендритов
Однако
Это отчет
тов с из
30 мг/кг
чительно
дендрито
большого
клеток
указывае
тепловы
веточек
дающие
Пони
ность р

По-видимому, деструкция дендритов приводит к снижению способности нейронов воспринимать раздражения.

Представляется важным рассмотреть вопрос о соотношении изменений стволов дендритов и шипиков, так как последние являются специализированными рецептивными аппаратами клеток.

Из литературы известно, что шипики являются весьма ранимыми отделами нейронов и заметно реагируют на самые различные воздействия на нейрон. Реактивные изменения шипиков предшествуют изменениям стволов дендритов, служат признаками ранних стадий поражения дендритов и иногда индикаторами поражения нейрона. Особенно ранимы шипики и при различных интоксикациях, воздействиях некоторых лекарственных веществ и т. д. С. А. Саркисов (1948), Г. Н. Поляков (1960) и другие авторы показали важную роль шипиков в восприятии и переработке нейроном поступающей информации, а Л. Н. Дьячкова (1963), Н. И. Аргюхина (1965), А. А. Манина (1976), E. G. Gray (1962) и другие исследователи связывают шипики с процессами обучения, памяти. В связи с этим изменения ультраструктуры шипиков при интоксикации морфином привлекают особое внимание.

При исследовании коры полушарий большого мозга удалось выявить следующий интересный факт: деструктивные процессы начинаются в стволах дендритов и лишь затем захватывают шипики, деструкция стволов дендритов гораздо заметнее, чем шипиков. Для иллюстрации приведем полученные нами фотографии: на рис. 31 показан дендрит с четко выраженными чертами патологических изменений, в нем имеется очаговое просветление цитоплазмы, трубочки в этом участке исчезли, появились мембраны и т. д. От этого дендрита в зоне его повреждения отходит шипик, содержащий шипиковый аппарат. На шипике располагается спинакс. Шипик не изменен и сохранностью ультраструктуры отличается от резко поврежденного ствола дендрита. На рис. 31 видны и другие измененные дендриты, в которых определяются очаг просветления с исчезновением трубочек, комплексы мембран, напоминающие миелиноподобные тела, набухшие митохондрии и т. д. Иногда в шипиках измененных дендритов увеличено количество гранулярного материала.

Однако заметно изменяются функциональные свойства шипиков. Это отчетливо выявлено при светооптическом исследовании дендритов с импрегнацией солями серебра. При хроническом введении 30 мг/кг морфина ежедневно в течение 40 дней обнаруживается значительное уменьшение числа импрегнируемых шипиков апикальных дендритов пирамидных нервных клеток V слоя коры полушарий большого мозга по сравнению с дендритами аналогичных нервных клеток контрольных животных, которым морфин не вводили. Это указывает на то, что при сохранности ультраструктуры в липопroteinовых комплексах цитоплазмы шипиков и тонких шиповидных веточек дендритов происходят определенные изменения, сопровождающиеся снижением их импрегнационных свойств.

Импрегнация серебром особенно отчетливо выявляет неравномерность реакции нервных клеток на хроническую морфинную интоксикацию.

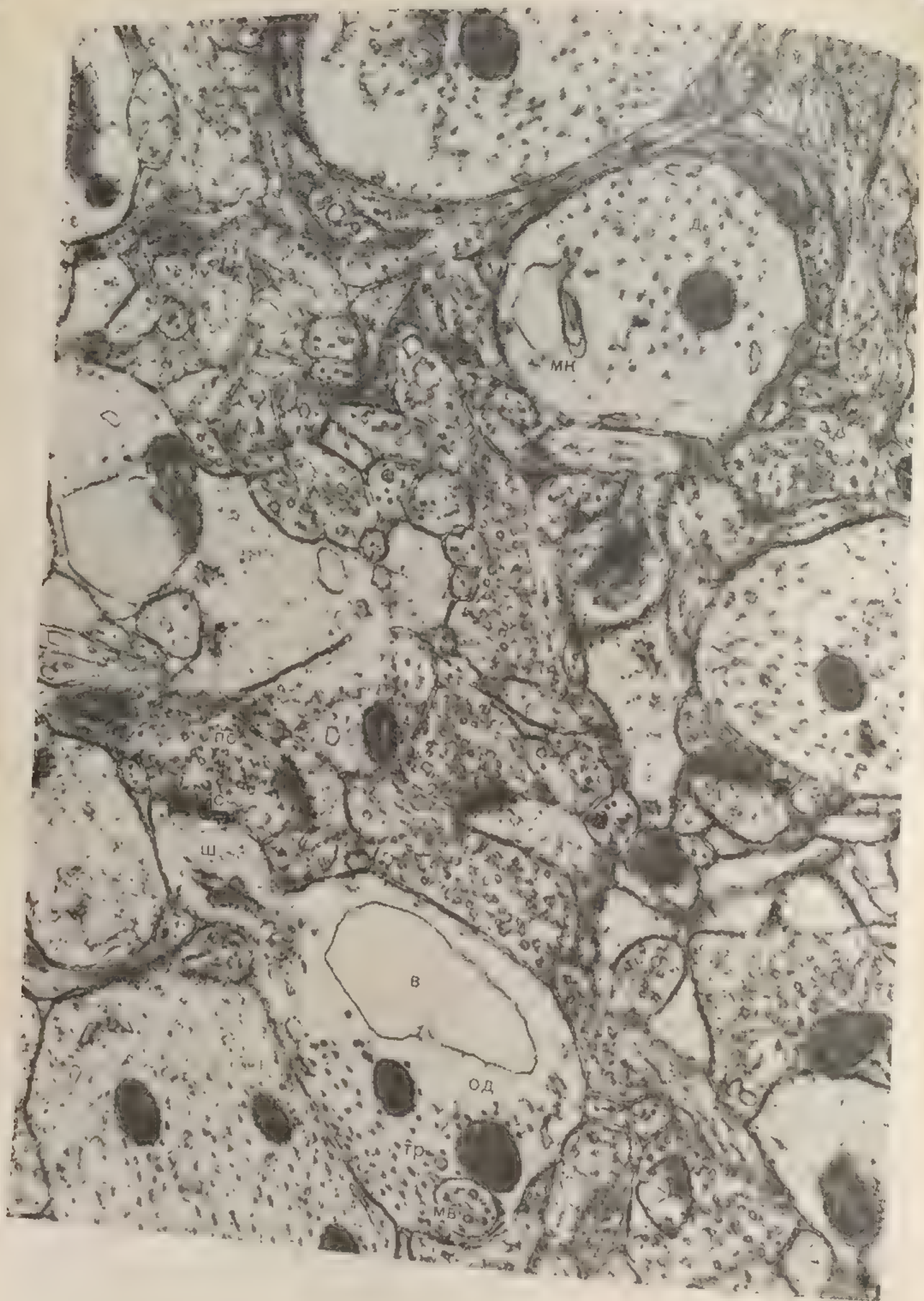


Рис. 31. Сохранность шипика, отходящего от дендрита с четко выраженными очаговыми изменениями (30 мг/кг, 20 дней введения). Ув. 17 000.



Рис. 32. Изменения дендритов при хронической морфинной интоксикации в динамике (схема).

выражены
17.000.

ксикацию: один из дендритов содержит значительное, близкое к норме количество импрегнированных шипиков, а в соседних их значительно меньше. Особенно заметные изменения обнаруживаются в дендритах при исследовании с помощью светового микроскопа материала от животных, которым морфин вводили в возрастающих дозах с учетом толерантности (от 30 до 144 мг/кг в течение 40 дней).

Очаговые изменения, выявляемые методом электронной микроскопии, по-видимому, можно сопоставить с местами просветления и набухания дендритов на препаратах, импрегнированных солями серебра по методу Гольджи и исследованных с помощью светового микроскопа. На этих препаратах отчетливо видна вакуолизация дендритов, которая создает неровности их контура и очаговые просветления. Эта стадия как бы завершает очаговые изменения, выявляемые электронно-микроскопическими методами, и предшествует парикозным изменениям и фрагментации дендритов. Шипики и тонкие веточки таких дендритов, как правило, импрегнируются значительно хуже по сравнению с дендритами клеток контрольных животных.

Суммируя результаты исследований (рис. 32), можно сделать вывод, что в дендритах выявляются следующие виды повреждений (1 — норма): очаговые просветления с исчезновением в этих местах трубочек и других органелл (2); очаговые просветления, сочетающиеся с изменением митохондрий (3); появление в этих очагах единичных кольцевидных мембран, вакуолей и т. д. (4); деформация (очаговая) мембран, окружающих дендрит (5); очаговые просветления с появлением в них множественных замкнутых профилей мембран (6); появление в дендритах миелиноподобных тел с количеством концентрически расположенных мембран от 3—4 до 10—15 и более (7); нарушения контура дендритов и их фрагментация (8).

Деструкция дендритов резко уменьшает общее рецептивное поле нейронов, что грубо нарушает механизмы замыкательной и интегративной функции мозга в целом.

Уменьшение рецептивных возможностей нейронов в результате патологии дендритов приводит к реорганизации восприятий, изменению динамического стереотипа и извращению реакций на обычный привычный стимул или ситуацию.

Деструкция дендритов при увеличении длительности применения морфина (особенно при увеличении доз морфина с учетом толерантности) нарастает и нарушает структурно-функциональную организацию мозга, в первую очередь повреждая механизмы замыкательной функции мозга.

Высокий уровень организации нейронов млекопитающих и человека, четкость взаимосвязей между различными отделами мозга и внутри первого центра, закономерность ответа на поступающий афферентный сигнал — все это в большой мере определяется взаимодействием дендритных и аксонных разветвлений и системой межнейрональных связей. Деструкция одного из узловых звеньев в организации межнейрональных связей — дендритов — может рассматриваться как один из важных механизмов в изменении личности у наркоманов при длительном применении морфина.

Для понимания поведения по-
имеет анализ
Лаврентьев Е.
1948; Саркисов
ров В. Н., 196
1971, 1976; Н.
блюдения пок
ичным воздей

Важность
для понимания
ществ, в том
работах С. А.
Боголепов Н.
ва Д. Н., Крив

Еще Шерр
нейропальных
связано с нар

В. В. Зак
подчеркивал,
менении сина

Согласно
ических сред
синапсах. Это
зультатов и д
норadreпалли
рантности к п

Весьма де
наитические
изотопом мо
ных фракций
фина в отде

ференциальн
ченных нарко
Clouet D. К
синаптическ
ических ме

Д. Н. С
ченного рад
окончаниях
ласти мозга
ченного мор
плазме ппа

ИЗМЕНЕНИЯ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ СИНАПСОВ ПРИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ МОРФИННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Для понимания механизмов изменений психической деятельности и поведения под влиянием интоксикации морфином особое значение имеет анализ межнейрональных связей. Как данные литературы [Лаврентьев Б. И., 1936; Авцын А. И., 1944; Гращенков Н. И., 1948; Саркисов С. А., 1948; Зурабашвили А. Д., 1949, 1951; Майоров В. Н., 1969; Втюрин Б. В., Туманов В. П., 1971; Манина А. А., 1971, 1976; Нанейшвили Б. Р. и др., 1975, и др.], так и наши наблюдения показывают высокую чувствительность синапсов к различным воздействиям.

Важность морфологических изменений межнейрональных связей для понимания механизмов воздействия ряда лекарственных веществ, в том числе наркотиков, подчеркивалась в многочисленных работах С. А. Саркисова и сотр. [Саркисов С. А., 1964; Попова Э. Н., Боголепов Н. И., 1965; Саркисов С. А., Боголепов Н. И., Попова Э. Н., Кривицкая Г. Н., 1967; Попова Э. Н., 1970, и др.].

Еще Шеррингтон (1908), один из первых исследователей межнейрональных контактов, предположил, что наркотическое действие связано с нарушением проводимости синапсов.

В. В. Закусов (1972) на основании многолетних исследований подчеркивал, что основной принцип действия морфина состоит в изменении синаптической передачи возбуждения.

Согласно гипотезе V. P. Dole (1970), в основе действия наркотических средств лежит изменение передачи нервных импульсов в синапсах. Этот вывод был сделан после обобщения собственных результатов и данных литературы о роли 5-окситриптамина, доамина, норадрепалина в развитии обезболивающего эффекта морфина, толерантности к нему и абстиненции при морфинизме.

Весьма демонстративно раскрывают воздействие морфина на синаптические структуры мозга введение меченого радиоактивным изотопом морфина в ткань мозга и последующее изучение различных фракций мозга. Внутриклеточное распределение меченого морфина в отдельных органеллах клетки, изучавшееся методами дифференциального центрифугирования, показало, что большинство меченых наркотических веществ локализуется во фракции синапсом [Clouet D. H., Williams N., 1971], причем главным образом в пресинаптических отростках [Clouet D. H., Williams N., 1973] и синаптических мембранах [Mule S. J., Hasella G. A., Clouet D. H., 1972].

D. H. Clouet, N. Williams (1973) показали, что количество меченого радиоактивным изотопом наркотика в пресинаптических окончаниях зависит от дозы вещества, времени после введения, области мозга и специфично для различных областей мозга. Часть меченого морфина связана с мембранами, а часть находится в цитоплазме пресинаптического отростка. При хроническом введении мор-

фина включение радиоактивно меченных белков в синапсомы мозга значительно уменьшается [Della B. D., 1977]. Результаты работ по введению меченого морфина и метадона крысам позволяют предположить, что морфин прямо воздействует на синапсы.

Особенно отчетливо указывают на важнейшую роль синапсов в патогенезе синдромов морфинной интоксикации многочисленные биохимические работы, которые выявляют серьезные нарушения в метаболизме медиаторов, изложенные в следующих главах.

Необходимо углубленное изучение как изменений ультраструктуры отдельных межнейрональных контактов, так и реорганизации синапсоархитектоники в целом.

Изучением ультраструктуры межнейрональных связей занимались И. И. Дьячкова (1963), И. И. Артюхина (1965, 1979), И. С. Косицын (1968, 1976), Т. В. Давыдова (1971), О. М. Поздняков (1975), В. И. Швалев (1978), E. de Robertis (1958, 1964), S. L. Pelay (1958), E. G. Gray (1959), M. Colonnier (1968), K. Akert, K. Pfenniger (1969), F. Walberg (1966, 1978), D. C. Jones, E. Revell (1970), J. Taxi (1978) и др. Изменения синапсоархитектоники при морфинной интоксикации в литературе не освещены.

Ультраструктуре межнейрональных контактов было уделено особое внимание в нашей лаборатории, где изучались механизмы деструктивных изменений синапсов, онтогенез синапсов, закономерность их распределения на нейронах и другие вопросы синапсоархитектоники [Боголепов Н. И., 1964, 1965, 1972, 1975; Саркисов С. А., Попова Э. И., Боголепов Н. И., 1966; Воробьева Т. В., 1970; Яковлева Н. И., 1972, 1973; Вербицкая Л. Б. и др., 1975; Боголепов Н. И., Пушкин А. С., 1976; Уранова Н. А., 1979, и др.].

Большая часть синапсов коры больших полушарий располагается в нейропиле между тончайшими веточками аксонов и дендритов. Синапсы выделяются в нейропиле (рис. 33) прежде всего по повышению электронной плотности синаптических мембран. При большем увеличении в пресинаптическом отростке определяются синаптические пузырьки, повышение электронной плотности пресинаптической и постсинаптической мембраны и синаптическая щель, отделяющая пресинаптический отросток от постсинаптического. Синаптические пузырьки более или менее изоморфны по величине и электронной плотности (в данном случае речь идет о синаптических пузырьках одного типа, а не о различных округлых плоских пузырьках или гранулярных и агранулярных и т. д.); синаптические пузырьки не образуют локальных, четко очерченных скоплений, что следует подчеркнуть при рассмотрении их строения в норме.

Большинство синапсов в коре больших полушарий располагается между тончайшими разветвлениями аксонов и дендритов, которые могут быть представлены округлыми, овальными или вытянутыми профилями в зависимости от плана среза. Обычно пресинаптическое окончание аксона образует синапс с одной, реже — с несколькими веточками дендрита. Синапсы в коре полушарий большого мозга располагаются довольно равномерно, хотя иногда можно выделить их небольшие скопления. Пресинаптические отростки коры больших по-

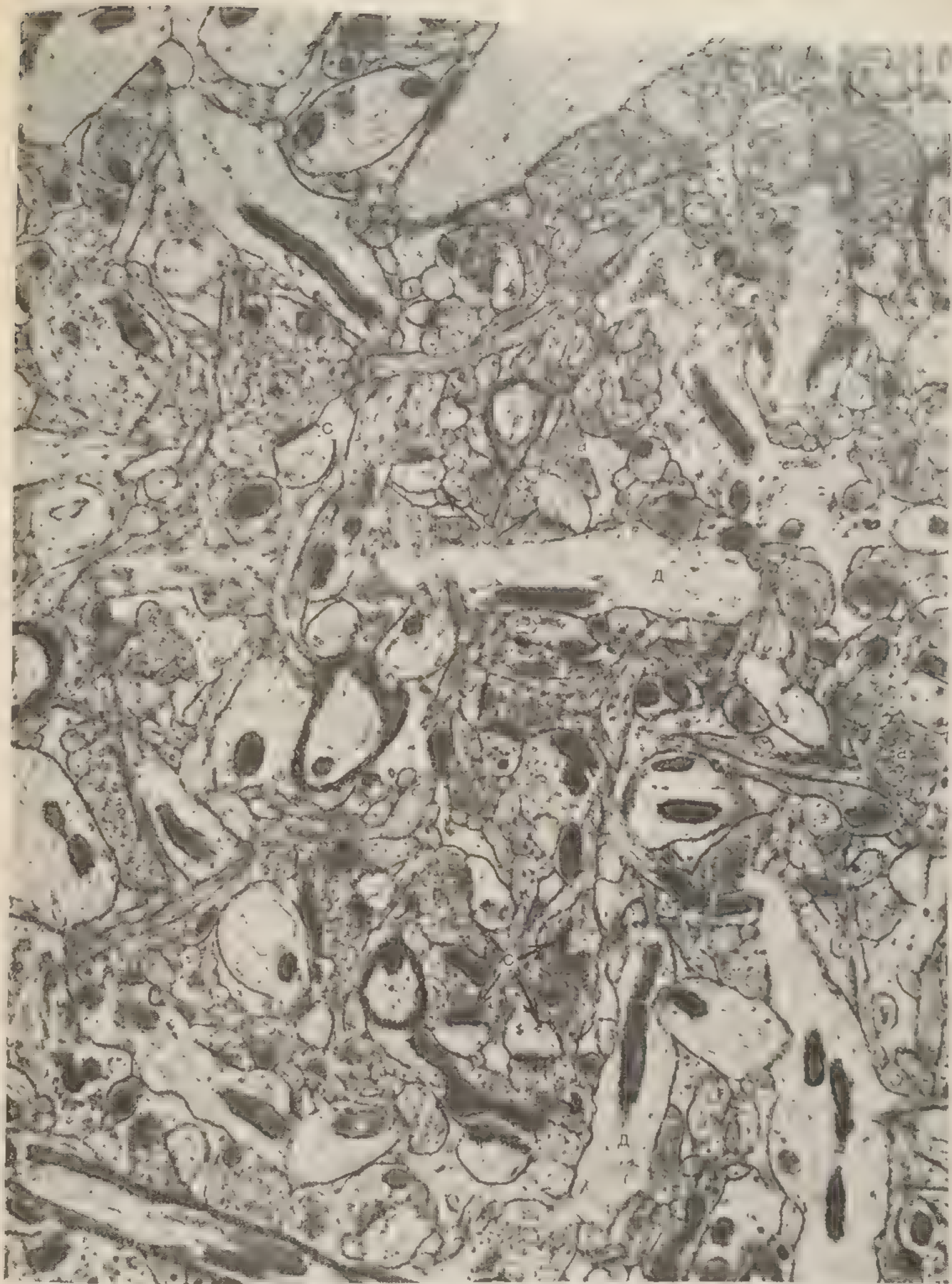


Рис. 33. Типичная ультраструктура нейропиля коры больших полушарий в норме. Ув. 5 600.

полушарий различны по величине и в норме обычно содержат синаптические пузырьки и митохондрии. Распределение синапсов, размеры их пресинаптических и постсинаптических компонентов имеют особенности в верхних и нижних слоях коры.

Патология межнейрональных контактов проявляется наиболее наглядно в изменении тинкториальных свойств цитоплазмы пресинаптических отростков, их набухании, образовании в них крупных лизосом.

Появление синаптических пузырьков неправильной формы, слишком крупных или слипшихся в группы указывает на начало патологических изменений пресинаптического отростка.

Появление в пресинаптическом отростке скоплений гранулярного или фибриллярного материала — четкий признак развития патологического процесса в синапсе.

Для оценки состояния синапсов также нужно учитывать четкость и сохранность синаптических мембран.

Электроно-микроскопическое изучение синапсов коры больших полушарий при введении морфина показывает, что изменения складываются из нескольких процессов: 1) повреждения определенного числа контактов; 2) активации некоторой части синапсов; 3) образования новых межнейрональных контактов.

Повреждение синапсов выражается в изменении формы и величины синаптических пузырьков, взаимоотношений между синаптическими пузырьками и пресинаптическими мембранами, появлении в пресинаптическом отростке лизосом и миелиноподобных тел или мембранных включений. Нередко в синапсах коры полушарий большого мозга появляются осmioфильные гранулы, напоминающие секреторные.

Активация выражается в увеличении в пресинаптическом отростке количества «покрытых пузырьков», синаптических пузырьков и митохондрий.

Повообразование синапсов выражается в появлении колб роста, разрастании мелких веточек аксонов, формирующих десмосомовидные контакты, увеличении числа активных зон синапсов.

Наибольший интерес представляют вызванное морфином образование новых межнейрональных связей и деструкция части контактов, так как это приводит к изменению структурно-функциональной организации коры полушарий большого мозга и может объяснить ряд изменений психики.

Перестройка некоторых поведенческих реакций, их определенная «фиксируемость», четко показанные физиологические и клинические изменения замыкательной и условнорефлекторной функции мозга под влиянием морфина позволили предполагать реорганизацию синапсоархитектоники. Однако в литературе подобных сведений нет, и это потребовало тщательных контрольных экспериментов для доказательства достоверности выявленных изменений.

При морфинной интоксикации тщательное изучение ультраструктуры коры полушарий большого мозга может выявить увеличение количества синапсов по сравнению с нормой.

Следует отметить следующие основные моменты: 1) количество синапсов увеличивается в целом в коре полушарий большого мозга; 2) имеются определенные особенности увеличения числа синапсов в разных слоях коры; 3) увеличение количества синапсов сочетается с изменением синапсоархитектоники, так как разрастание мелких отростков аксонов, образующих новые синапсы, имеет очаговое расположение; 4) выявляется перераспределение различных форм синапсов, так как новообразование идет прежде всего по линии формирования мелких аксодендритических и аксоаксональных контактов и значительно меньше захватывает аксодендритические синапсы на шипиках дендритов, аксодендритические синапсы на основных крупных стволах дендритов и, по-видимому, не включает в себя аксосоматические контакты.

Новообразование контактов изменяет синапсоархитектонику коры не только количественно, но и качественно. При новообразовании синапсов наиболее часто наблюдаются скопления пресинаптических отростков, расположенных друг подле друга и образующих как бы синаптические поля. Синаптические поля, состоящие преимущественно из пресинаптических окончаний и редких веточек дендритов между ними, характерны для подкорковых образований и подробно описаны нами, например, в латеральном коленчатом теле, претектальных ядрах, верхних буграх четверохолмия и т. д. При новообразовании синапсов они чаще располагаются группами или гнездами. В коре контрольных животных «гнездное» расположение синапсов встречается редко и более типично расположение синапсов «муфтами» вокруг дендритов (главным образом мелких и средних) или в непосредственной близости от средних и крупных дендритов, на их мелких веточках.

Формирование при морфинизме синаптических полей несколько нарушает вертикальную организацию коры полушарий большого мозга, основу которой создает система апикальных дендритов пирамидных клеток с расположенными на них синапсами.

Следует подчеркнуть, что образование новых синапсов и деструкция части существующих развиваются одновременно. Однако в разных фазах процесса преобладает либо образование связей, либо их распад. Остановимся сначала на формировании новых межнейронных связей.

Мелкие веточки аксонов и дендритов — обычное явление на электроно-микроскопических фотографиях коры полушарий большого мозга. Однако при морфинной интоксикации их количество увеличивается и гнездность их расположения становится более выраженной (рис. 34). На рис. 34 обращает на себя внимание множество мелких (около 0,25 мкм диаметром) веточек аксонов, что указывает на достаточно интенсивный их рост («спрутинг»). Растущие мелкие веточки аксонов внедряются между крупными дендритами и аксонами, делают структуру нейрона более «компактной». Новообразованные отростки отличаются малым диаметром на поперечных срезах. Это отчетливо видно также на рис. 35. Диаметр новообразованных аксонов в несколько раз меньше пресинаптических окончаний и перехо-

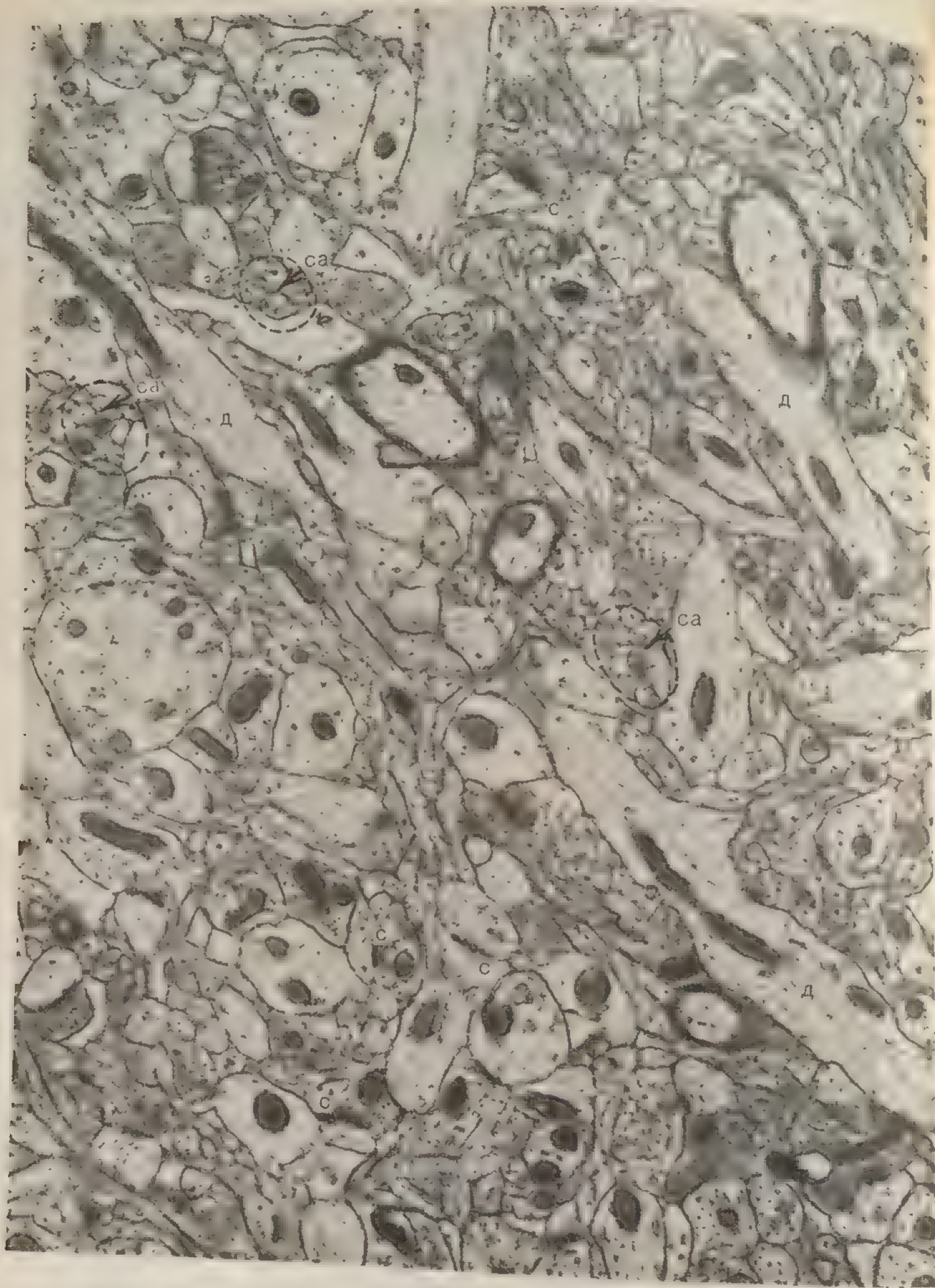


Рис. 34. Увеличение количества расположенных гнездами мелких веточек аксонов в коре больших полушарий (30—144 мг/кг, 40 дней введения). Ув. 5 600.

Рис. 35.

7 4000

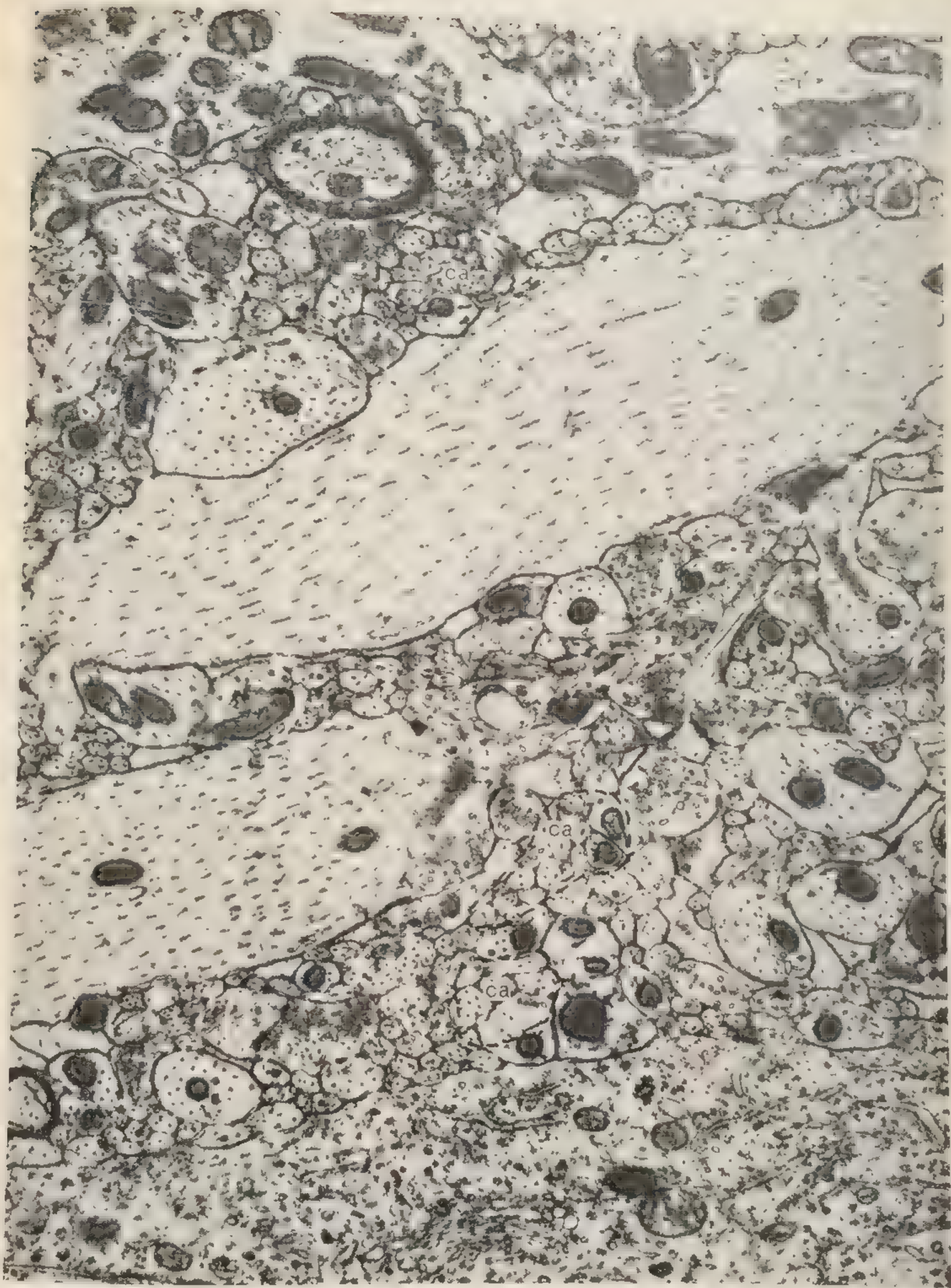


Рис. 35. Небольшой диаметр расположенных компактными группами веточек аксонов (30—144 мг/кг, 40 дней введения). Ув. 7 800.

дящих в них аксонов, а также веточек дендритов, на которых располагаются хорошо сформированные синапсы.

Группы мелких ветвей аксонов образуют между собой многочисленные мелкие контакты, которые, однако, заметно отличаются от обычных синапсов коры полушарий большого мозга. Образующиеся контакты между развивающимися аксонами имеют следующие признаки: точечную или очень короткую активную зону синапса, равномерное повышение электронной плотности пресинаптической и постсинаптической мембран, отсутствие расширения синаптической щели и незначительное количество синаптических пузырьков. При большом увеличении это демонстрируется более наглядно (рис. 36). Обычно в таком пресинаптическом отростке содержится 2—3—4 синаптических пузырька, которые чаще всего располагаются не скоплением у пресинаптической мембраны, а на некотором расстоянии от нее.

Небольшое количество синаптических пузырьков и точечная активная зона затрудняют идентификацию синапсов и их подсчет. Это потребовало совершенствования методов избирательного окрашивания активных зон синапсов.

Избирательное окрашивание фосфорновольфрамовой кислотой пре- и постсинаптических мембран, по-видимому, связано с локализацией в них специфических белков, которые обнаружены также в постсинаптической области (в постсинаптической мембране и постсинаптической сети). Подобный белок локализуется и в пресинаптических дендритах. Он встречается в небольших количествах и в других структурах клетки (например, в гранулярной сети), но его присутствие четко отличает «активные зоны» синапсов от клеточных мембран, расположенных рядом с ними [Rönnback L. et al., 1977].

Основой для количественных исследований послужили методические работы А. С. Пушкина, С. К. Королевой (1976), F. E. Bloom G. K. Aghajanian (1966), которые использовали кусочки мозга, фиксированные только в глутаральдегиде без дофиксации в четырехокиси осмия. При дегидратации кусочки окрашивали фосфорновольфрамовой кислотой в абсолютном спирте. В дальнейшем срезы не контрастируются, и на фоне бледных, весьма мало контрастных структур выявляются активные зоны синапсов (рис. 37).

Количество мелких ветвей аксонов и синапсов увеличивается уже спустя 1 ч после введения морфина, нарастает к 24 ч после однократного введения и возвращается к норме спустя 2 сут после инъекции.

В хроническом эксперименте, при ежедневном однократном введении (как с учетом толерантности, так и в одной дозе) количество синапсов нарастает в течение первых 10 дней, но затем уменьшается (за счет дегенерации части синапсов) и к 40 дням становится даже меньше, чем в норме (параллельно уменьшается число мелких веточек аксонов).

Под влиянием морфина, особенно при его хроническом введении в возрастающих дозах в течение 20—40 дней, меняется не только количество и распределение синапсов в коре полушарий большого

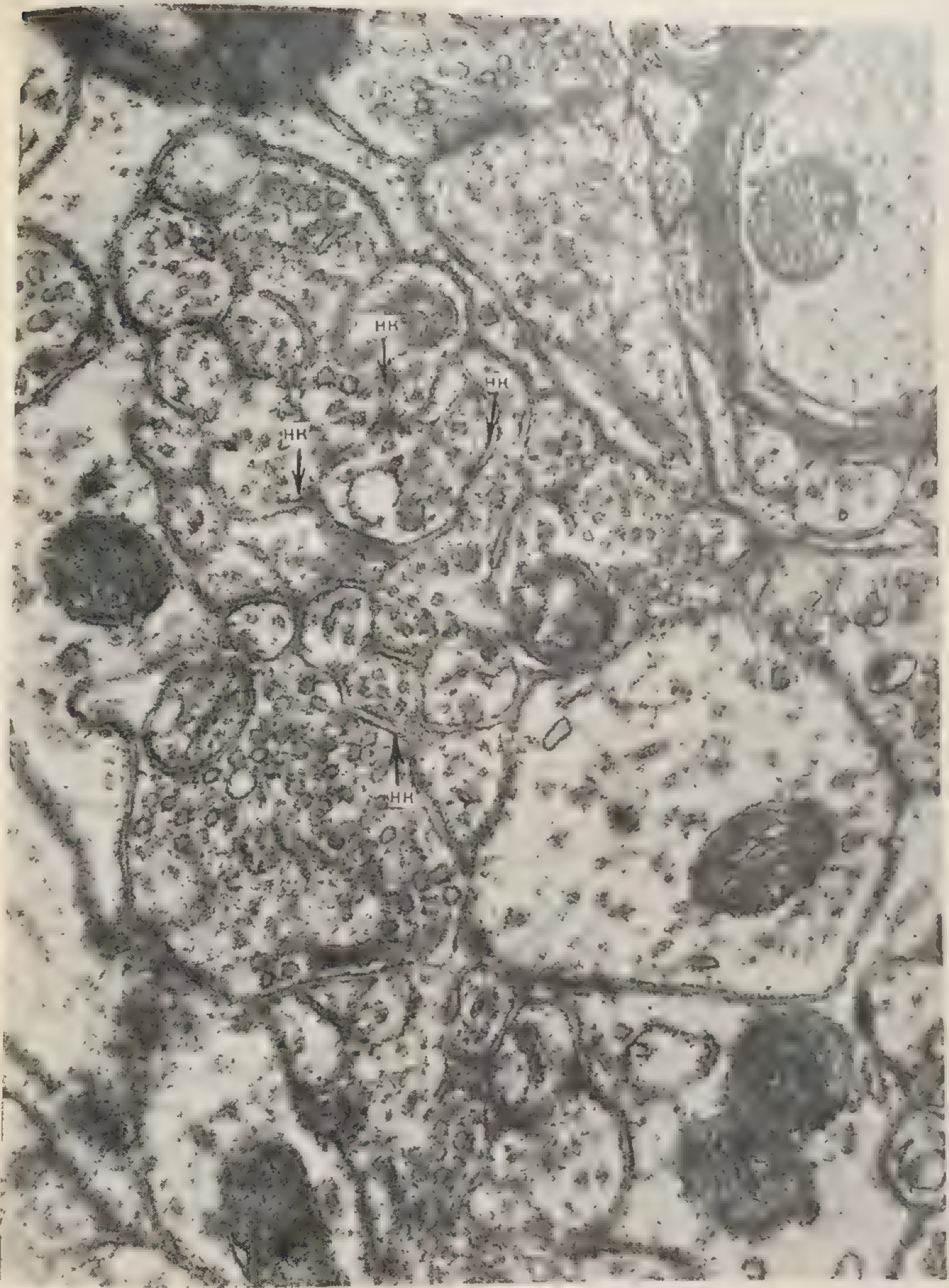


Рис. 36. Ультраструктура новообразующихся межнейрональных контактов в скоплении мелких веточек аксонов и дендритов (30—144 мг/кг, 40 дней введения). Ув. 26 000.

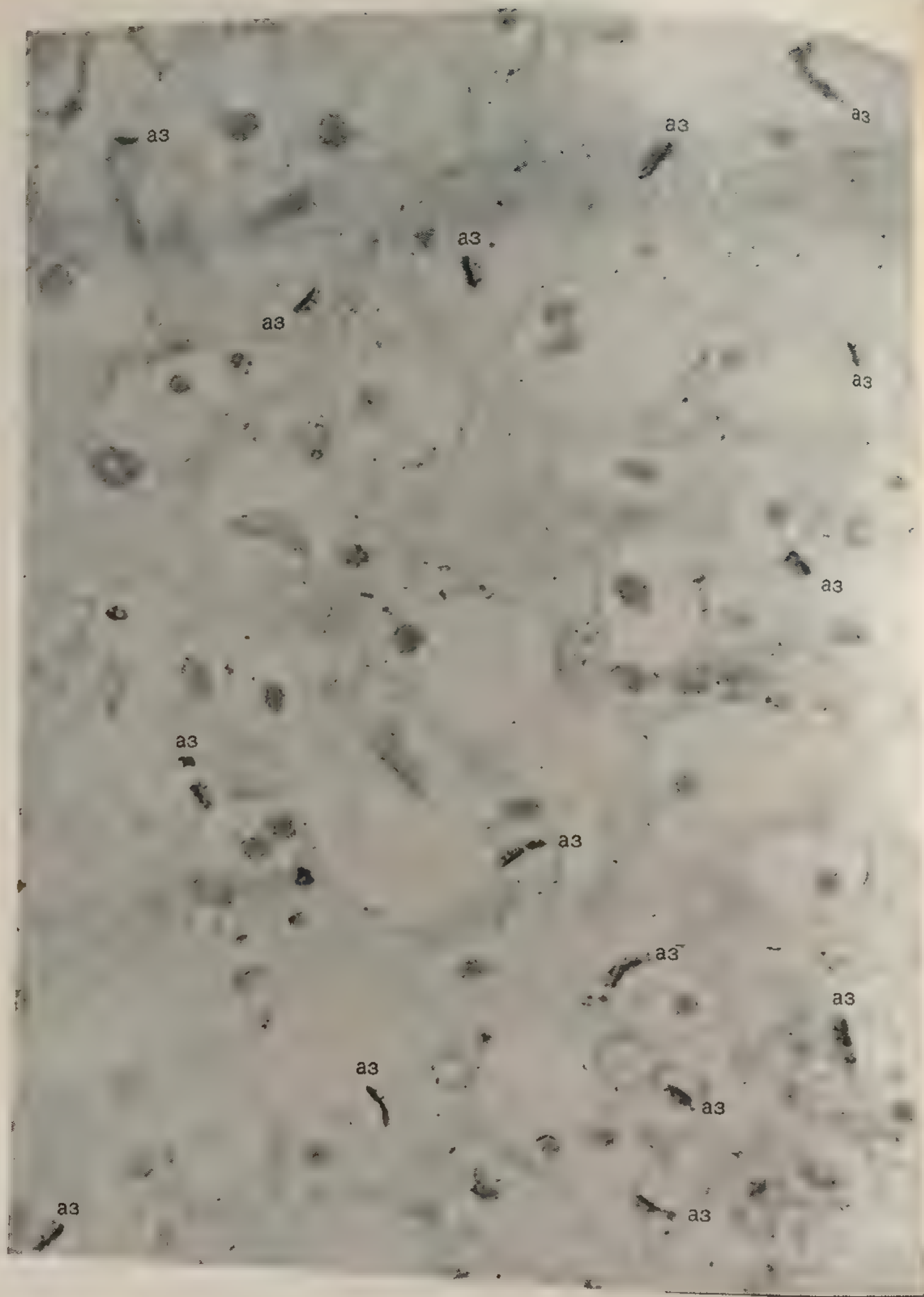


Рис. 37. Модификация окраски срезов фосфорно-вольфрамовой кислотой для выявления и подсчета «активных зон» синапсов. Ув. 7 800.

моста, но и
мгновенно ут
по Г. Г. Г
ских синапс
личество до
нение элект
ических и
пресинапти
на прилежа
электронно
напса.

В связи
ним аксоно
дендритиче
больших по
Функциона
вание сина
о том, что
получавши
вые пробле
авторов по
синапсов
вые часы
напсов по

В како
ты возмож
(ответ на
дования
1973] он
раних с
дения) м
ют точеч
в пресин
риала по
при введ
дню раз

В не
аксонах
рий, ко
(рис. 39
риал. М
хондри
торые

Пок
ния ко
ния, у
сонов
дали
культ

мозга, но и их состав. Увеличивается количество синапсов с равномерным утолщением синаптических мембран, т. е. синапсов II типа по E. G. Gray (1959) или «симметричных» форм аксо-дендритических синапсов по M. Colonnier (1968). Появляется значительное количество десмосомовидных контактов, в которых наблюдается повышение электронной плотности контактирующих мембран без синаптических пузырьков у пресинаптической мембраны. Встречаются пресинаптические отростки, в которых наряду с четким синапсом на прилежащем дендрите или шипике выявляются места повышения электронной плотности мембран вблизи от активной зоны этого синапса.

В связи с этим увеличивается число контактов, образованных одним аксоном с несколькими дендритами, или сериальных, аксо-аксо-дендритических синапсов. Формируются нехарактерные для коры больших полушарий скопления аксо-аксональных синапсов (рис. 38). Функциональные исследования косвенно подтверждают новообразование синапсов под влиянием морфина. Например, имеются данные о том, что процесс обучения протекает несколько лучше у крыс, получавших морфин, а процесс обучения не может рассматриваться вне проблемы синаптогенеза. Данные Ю. Венцеля (1977) и других авторов показывают, что обучение вызывает увеличение количества синапсов на 3—5%, причем синаптогенез особенно заметен в первые часы после начала опыта, т. е. сроки возникновения новых синапсов под влиянием морфина и тренировки совпадают.

В какой мере выявленные нами после введения морфина контакты можно сопоставлять с полностью сформированными синапсами? Ответ на этот вопрос дают проведенные в нашей лаборатории исследования [Боголенов Н. Н., Яковлева Н. Н., 1971; Яковлева Н. Н., 1973] онтогенеза нейронов и межнейронных связей коры. На ранних стадиях постнатального онтогенеза (2—4-й день после рождения) можно довольно часто видеть синапсы, которые также имеют точечную активную зону и единичные синаптические пузырьки в пресинаптическом отростке. Исследование онтогенетического материала позволяет сделать вывод о том, что выявленные нами у крыс при введении морфина контакты знаменуют собой определенную стадию развития синапсов.

В некоторых случаях в первые сутки после введения морфина в аксонах наблюдается значительное увеличение количества митохондрий, которые располагаются отчетливо очерченными группами (рис. 39). Одновременно в аксонах появляется фибриллярный материал. Менее выраженное, но вполне отчетливое увеличение митохондрий отмечается и в некоторых пресинаптических отростках, которые показаны на рис. 39.

Пока трудно представить себе функциональный смысл увеличения количества митохондрий и большой плотности их расположения, указывающих на активацию метаболизма соответствующих аксонов и пресинаптических окончаний. Сходные картины мы наблюдали при развитии репаративных процессов в аксонах, а также в культе аксона после его перерезки. Увеличение количества мито-

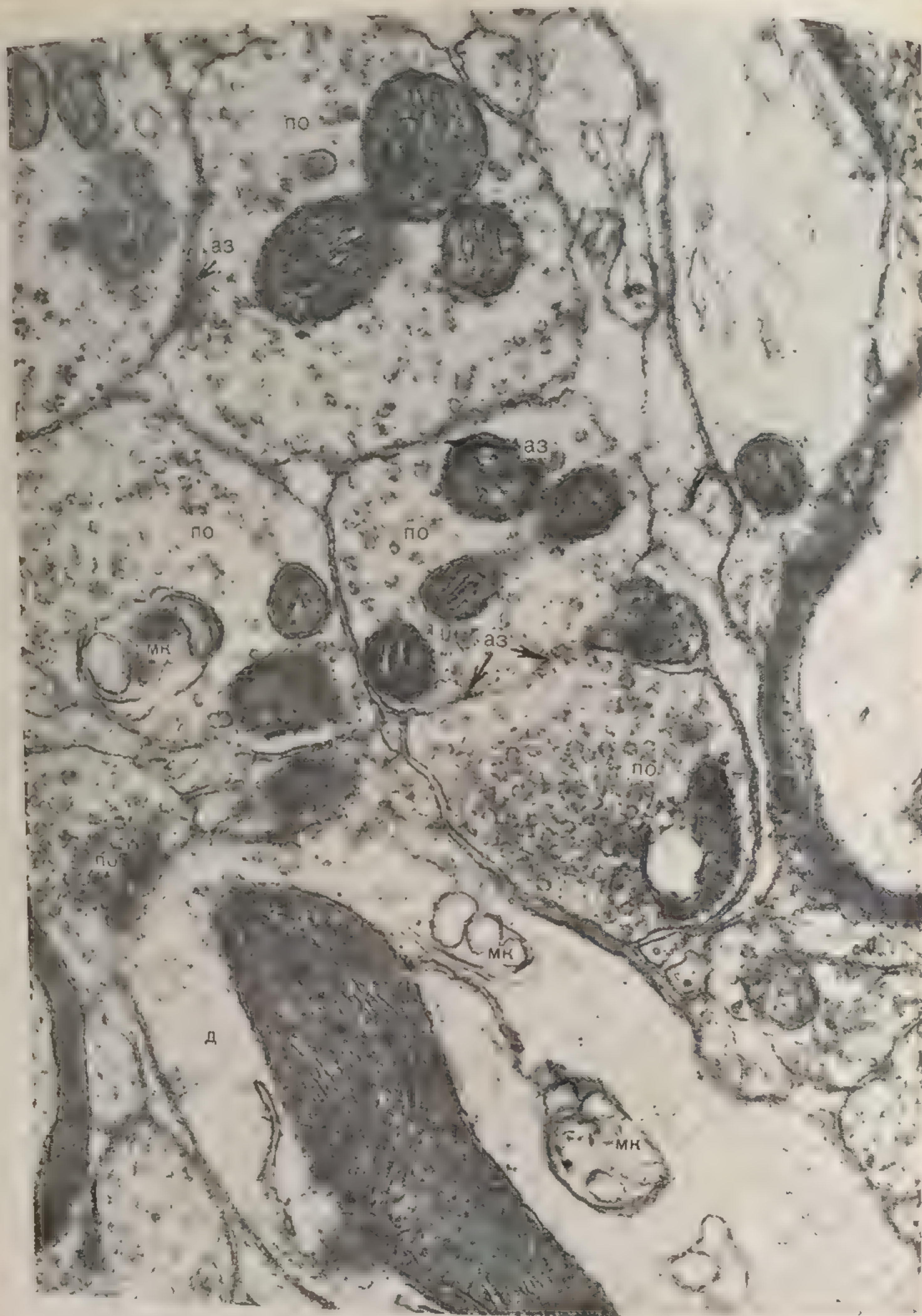


Рис. 38. Скопление аксо аксональных синапсов в коре больших полушарий при морфинной интоксикации, не характерные для ее ультраструктуры в норме (30—144 мг/кг, 40 дней введения). Ув. 22 000.

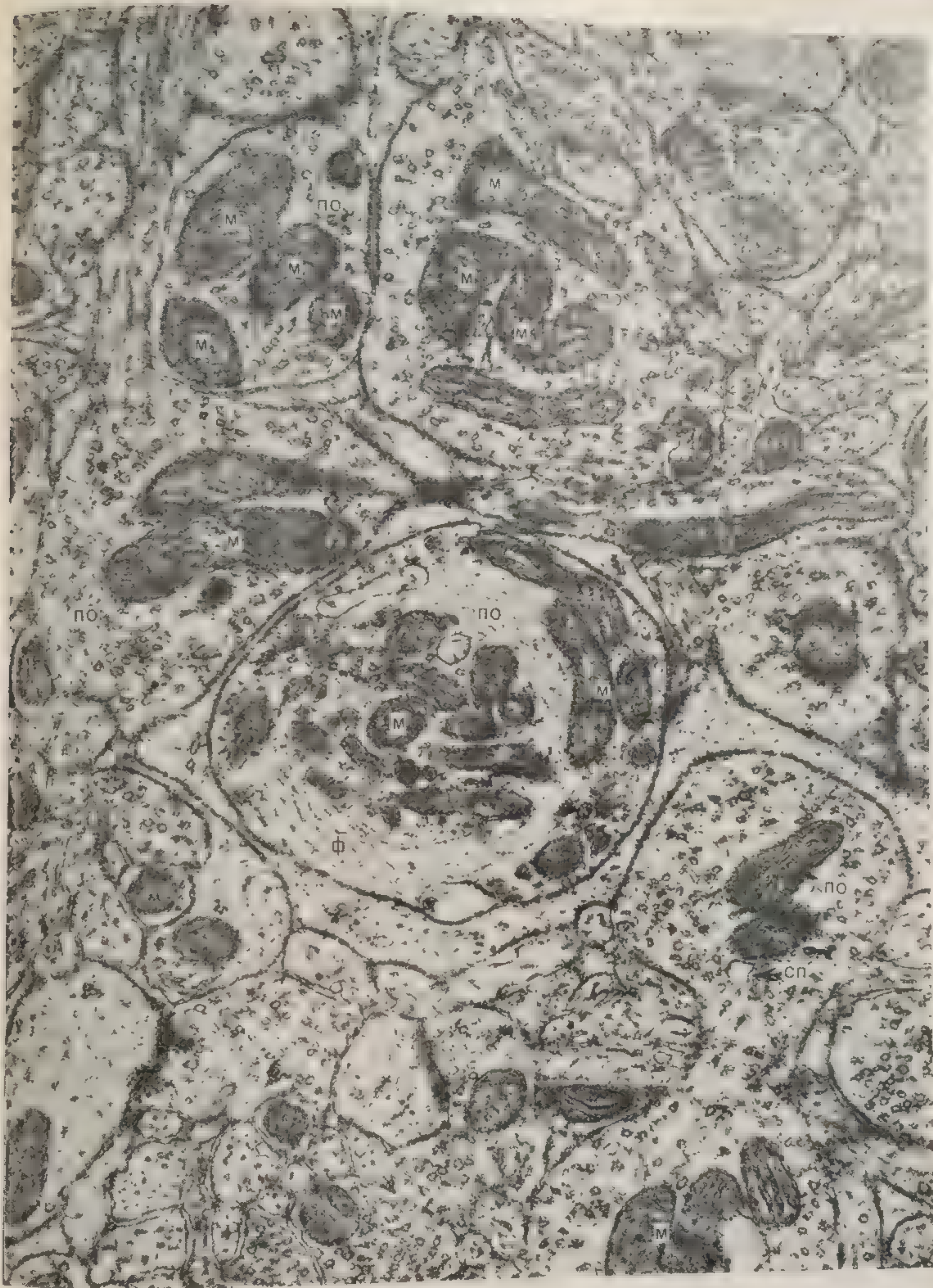


Рис. 39. Скопление митохондрий в пресинаптических отростках в коре больших полушарий при острой морфинной интоксикации (60 мг/кг через 1 ч). Ув. 11 000.

арий при
в перме

хондрий в пресинаптических отростках было избирательным. Его нельзя рассматривать как компенсаторную реакцию на гипоксию мозга при морфинной интоксикации. Хотя у некоторых животных и наблюдалось некоторое повышение количества митохондрий в целом в нейроне, оно не было достаточно выраженным и закономерным. В связи с этим появление отдельных окончаний аксонов с резко увеличенным по сравнению с нормой числом митохондрий служит существенным признаком изменения функции определенных систем нейронов.

Большинство пресинаптических окончаний в синапсах коры полушарий большого мозга содержит 1—2, редко до 4 митохондрий. При хронической морфинной интоксикации в возрастающей дозе (от 30 до 144 мг/кг за 40 дней) в коре полушарий большого мозга появлялись синапсы, в пресинаптических отделах которых насчитывалось до 10 митохондрий и даже более (рис. 40). Таких синапсов немного, но их появление весьма симптоматично. По-видимому, синапсы с многочисленными митохондриями в пресинаптическом отростке обладают повышенной функциональной активностью. В большинстве случаев в таких пресинаптических отростках митохондрии темные, осmioфильные, с многочисленными кристами и узкими светлыми полосками между ними. В большинстве случаев в этих же пресинаптических отростках содержится множество синаптических пузырьков (см. рис. 40), хотя встречаются и синапсы, в которых отчетливое увеличение числа митохондрий сочетается с даже несколько уменьшенным по сравнению с нормой количеством синаптических пузырьков.

Увеличенное число митохондрий наблюдается как среди аксо-дендритических, так и среди аксо-соматических синапсов коры больших полушарий.

Иногда пресинаптические окончания и постсинаптические компоненты с увеличенным числом митохондрий образуют определенные системы. На рис. 41 срезаемый поперечно апикальный дендрит пирамидной клетки окружен аксонами, большинство которых образуют синаптические контакты с этим дендритом в плане среза. Все эти аксоны содержат увеличенное количество митохондрий. Однако и дендрит, с которым образуют контакты эти аксоны, также содержит большое количество митохондрий по сравнению с дендритами сходных размеров. Эта группа аксонов и дендрит выделяются на срезе благодаря увеличенному количеству митохондрий и образуют особую систему взаимосвязанных нейронов.

Продуктивная реакция митохондрий в дендритах также весьма симптоматична при хронической морфинной интоксикации, сочетаясь, однако, с явлениями деструкции дендритов.

Можно представить себе, пока как предположение, что хроническое введение морфина приводит к взаимосвязанному стабильному повышению функциональной активности определенных систем нейронов, морфологическим отражением чего служит увеличение количества митохондрий и в пресинаптических отростках, и в их постсинаптических дендритах. Если это предположение справедливо, то мы

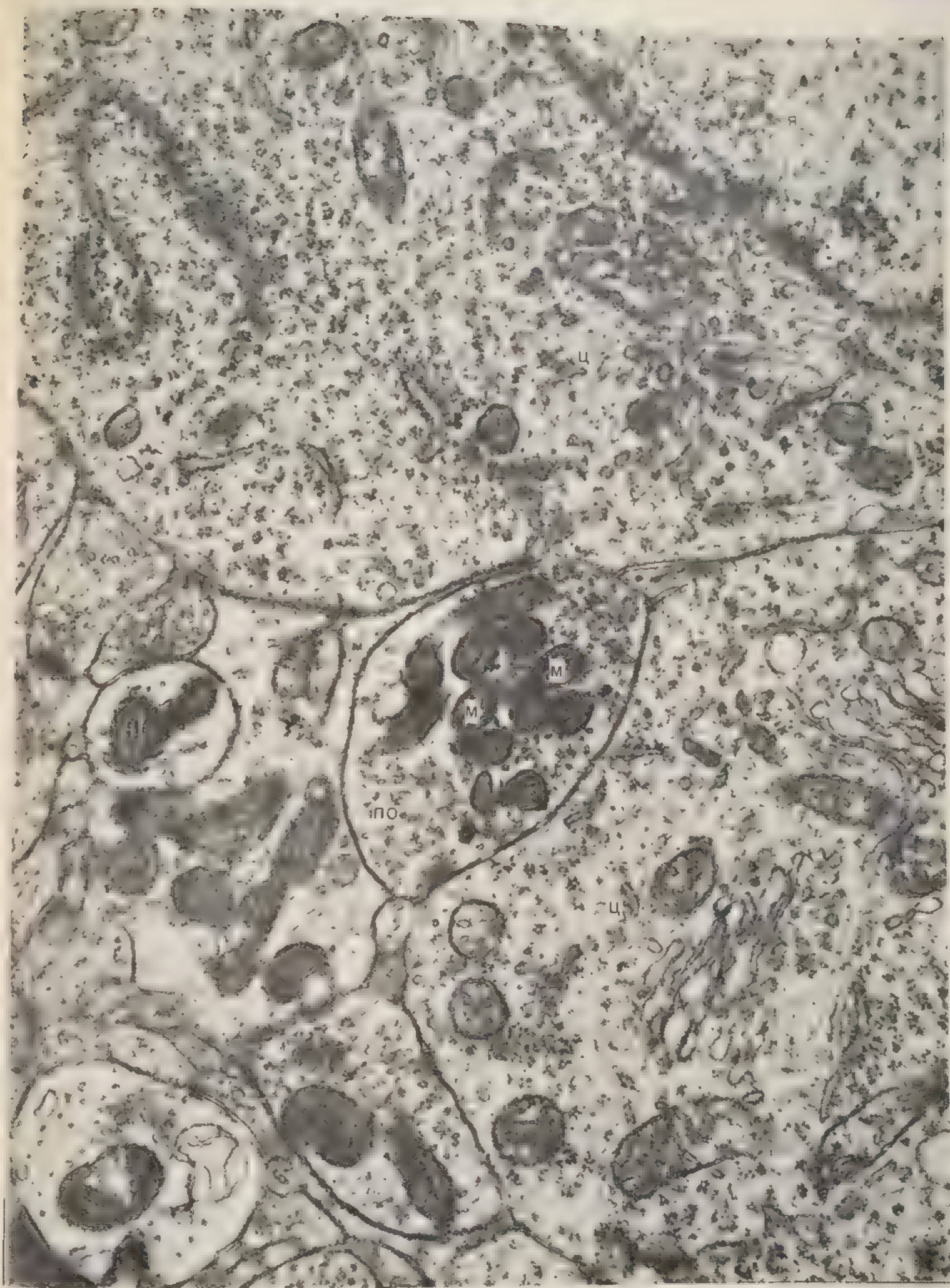


Рис. 40. Скопление митохондрий в пресинаптических отростках в коре больших полушарий при хронической морфинной интоксикации (30—144 мг/кг, 40 дней введения). Ув. 11 000.

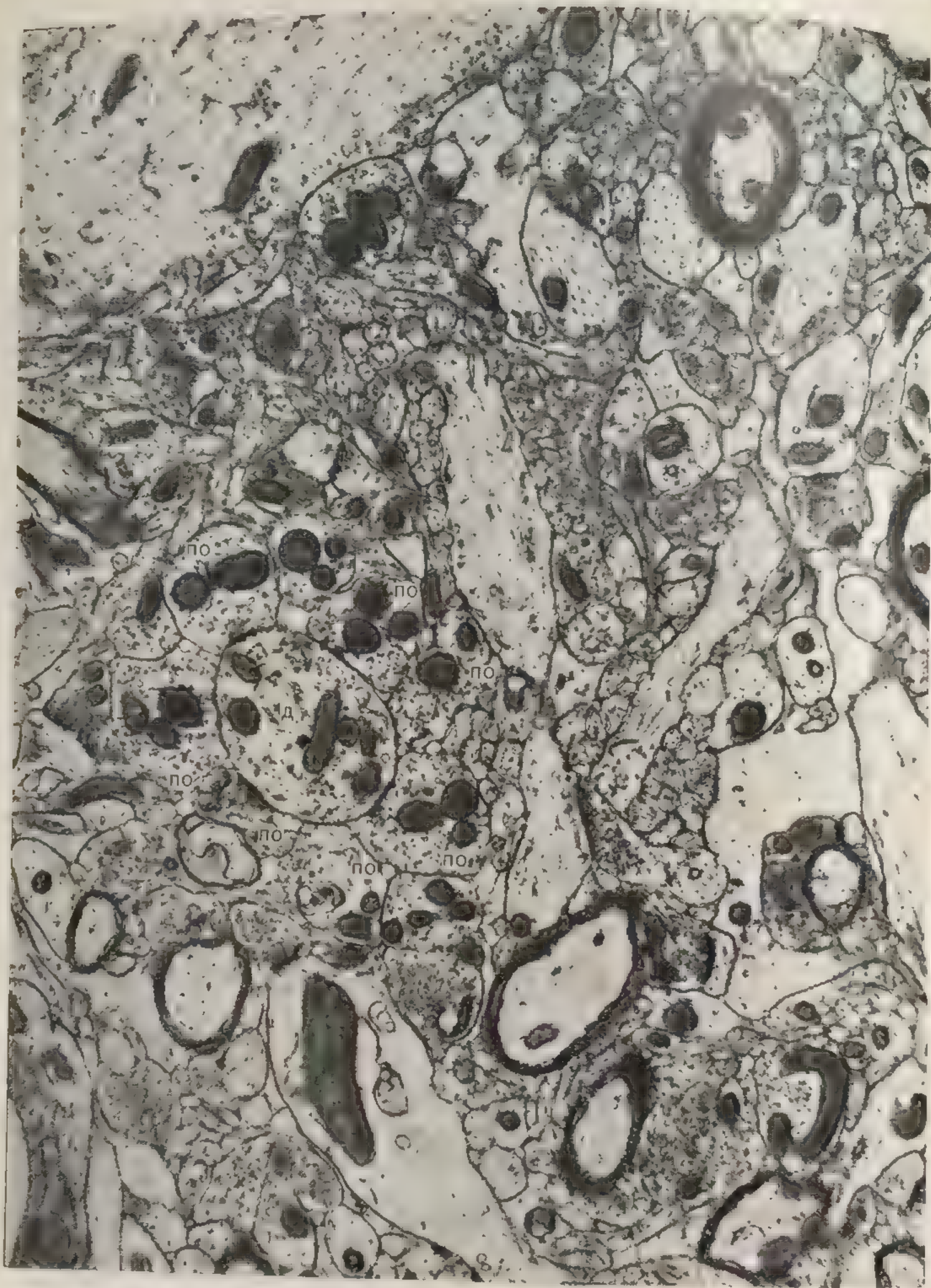


Рис. 41. Системное увеличение количества митохондрий в контактирующих между собой аксонах и дендритах (30—144 мг/кг, 40 дней введения). Ув. 7 800.

клеточном делении
матрица ли
нелинейными
Фришберг
С. Seeborg.
вызывает ро
генеральных
С этих
к. мелкую
совокуп с де
имеющими
аксонов мо
нов, образу
Как уж
дит благо
ванную точ
хроническо
проводящих
сходны по
туре ткани
совместно
Паралл
происходит
дит к их п
Новреж
ультрастру
мой дестр
них крупн
включений
тел и сво
ных мемб
В прес
ские пузы
менением
В дру
зырьков
фильных
менения
Перед
кие осмис
жающие
гипотала
осмифил
Измен
правильн
пресинап
окончан
ется част
на E. et

имеем дело с отчетливым, избирательным, стабильным воздействием морфина лишь на некоторые системы нейрона, причем он оставляет интактными или угнетает другие.

Физиологические данные подтверждают эту гипотезу, например U. Seeberg, K. Kuschinski, H. Sontag (1978) показали, что морфин вызывает реципрокные изменения активности во флексорных и экстензорных рефлекторных путях.

С этих позиций можно легко объяснить выявленные нами очажки мелких, локально распределенных новообразованных веточек аксонов с десмосомовидными контактами или незрелыми синапсами, имеющими точечные активные зоны. Активация лишь некоторых аксонов может приводить к разрастанию ветвей именно этих аксонов, образующих систему новых связей.

Как уже указывалось выше, новообразование синапсов происходит благодаря росту мельчайших разветвлений аксонов и формированию точечных десмосомовидных контактов. Наряду с этим при хронической морфинной интоксикации наблюдается рост аксонов, сопровождающийся формированием колб роста. Колбы роста весьма сходны по своей ультраструктуре с колбами роста аксонов в культуре ткани (рис. 42), что при морфинной интоксикации мы изучали совместно с Л. Б. Вербицкой и И. В. Викторовым.

Параллельно с образованием новых межнейрональных связей происходит деструкция части уже имевшихся синапсов, что приводит к их повреждению или даже исчезновению.

Повреждение контактов выражается прежде всего в изменениях ультраструктуры пресинаптического отростка. Наиболее четкой формой деструкции пресинаптических отростков служит появление в них крупных или многочисленных лизосом и темных осмиофильных включений (рис. 43), а также многочисленных мультивезикулярных тел и своеобразных скоплений синаптических пузырьков, окруженных мембраной, иногда напоминающих мультивезикулярные тела.

В пресинаптических отростках появляются единичные синаптические пузырьки, в 2—4 раза крупнее обычных, что сочетается с изменением митохондрий (рис. 44).

В других синапсах наблюдаются деформация синаптических пузырьков и появление в пресинаптических отростках темных осмиофильных включений, что отчетливо указывает на деструктивные изменения этих пресинаптических окончаний.

Передко в пресинаптическом отростке появляются темные мелкие осмиофильные гранулы, по размерам и ультраструктуре приближающиеся к гранулам катехоламинов, которые часто встречаются в гипоталамусе, или увеличенным синаптическим пузырькам с темным осмиофильным центром.

Изменение размеров и появление синаптических пузырьков неправильной формы достаточно отчетливо указывают на повреждение пресинаптического отростка. Напомним, что в пресинаптических окончаниях в первые часы после перерезки их аксонов увеличивается часть синаптических пузырьков [Cuenod M. et al., 1970; Kawana E. et al., 1971; Akert K. et al., 1971].

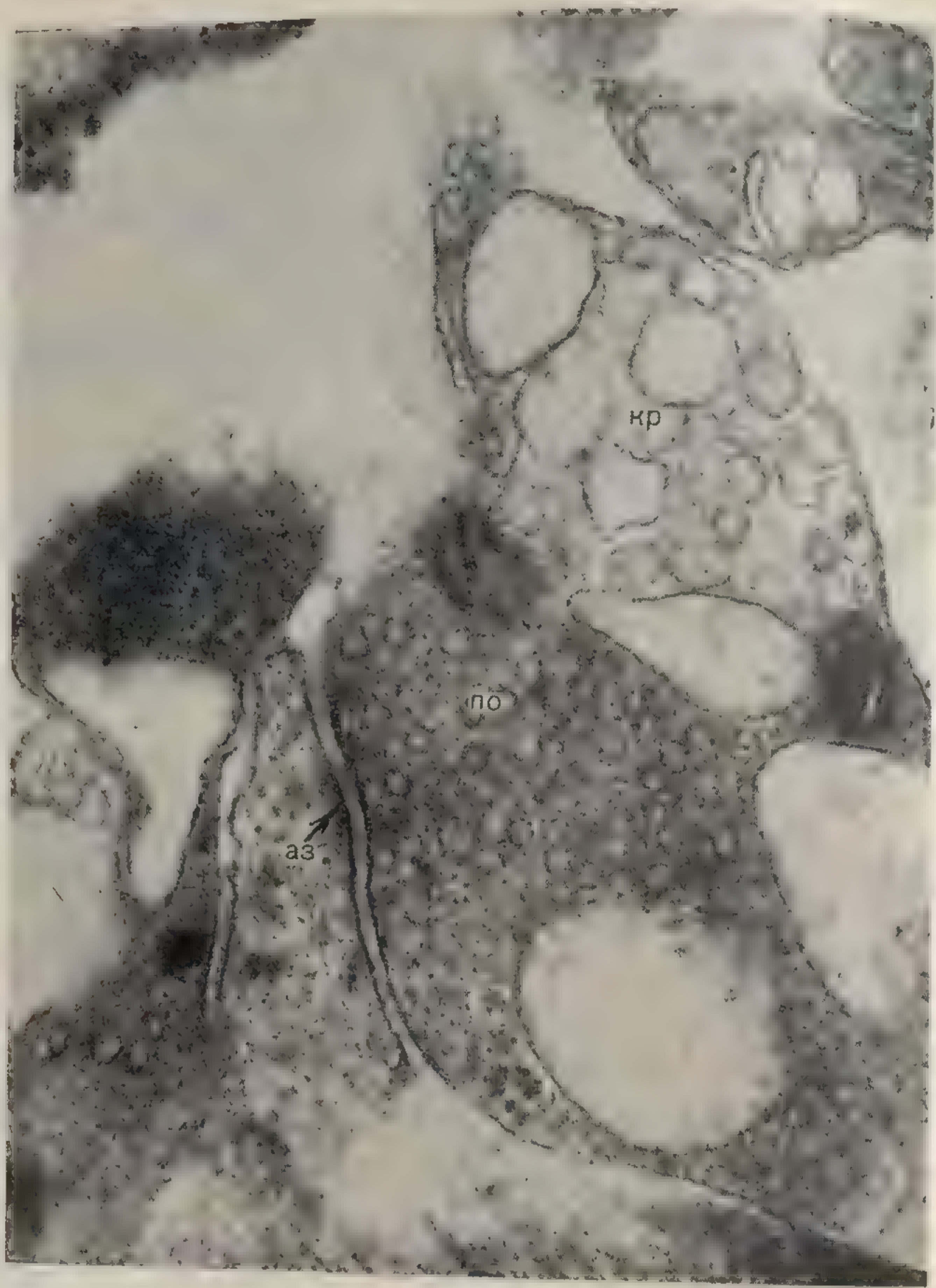


Рис. 42. Колба роста в коре больших полушарий мозга крысы (30—144 мг/кг, 40 дней введения). Ув. 38 000.

При валлеровской дегенерации увеличение отдельных синаптических пузырьков служит первым признаком дегенерации окончаний, затем через 5—9 дней после повреждения аксонов повышается осmioфилия цитоплазмы пресинаптического отростка, он сжимается, приобретает неправильную форму и затем фагоцитируется отростками астроцитов. При морфинной интоксикации нам не удалось обнаружить типичной темной дегенерации синапсов, которая развивается в коре полушарий большого мозга при повреждении аксона [Бо-

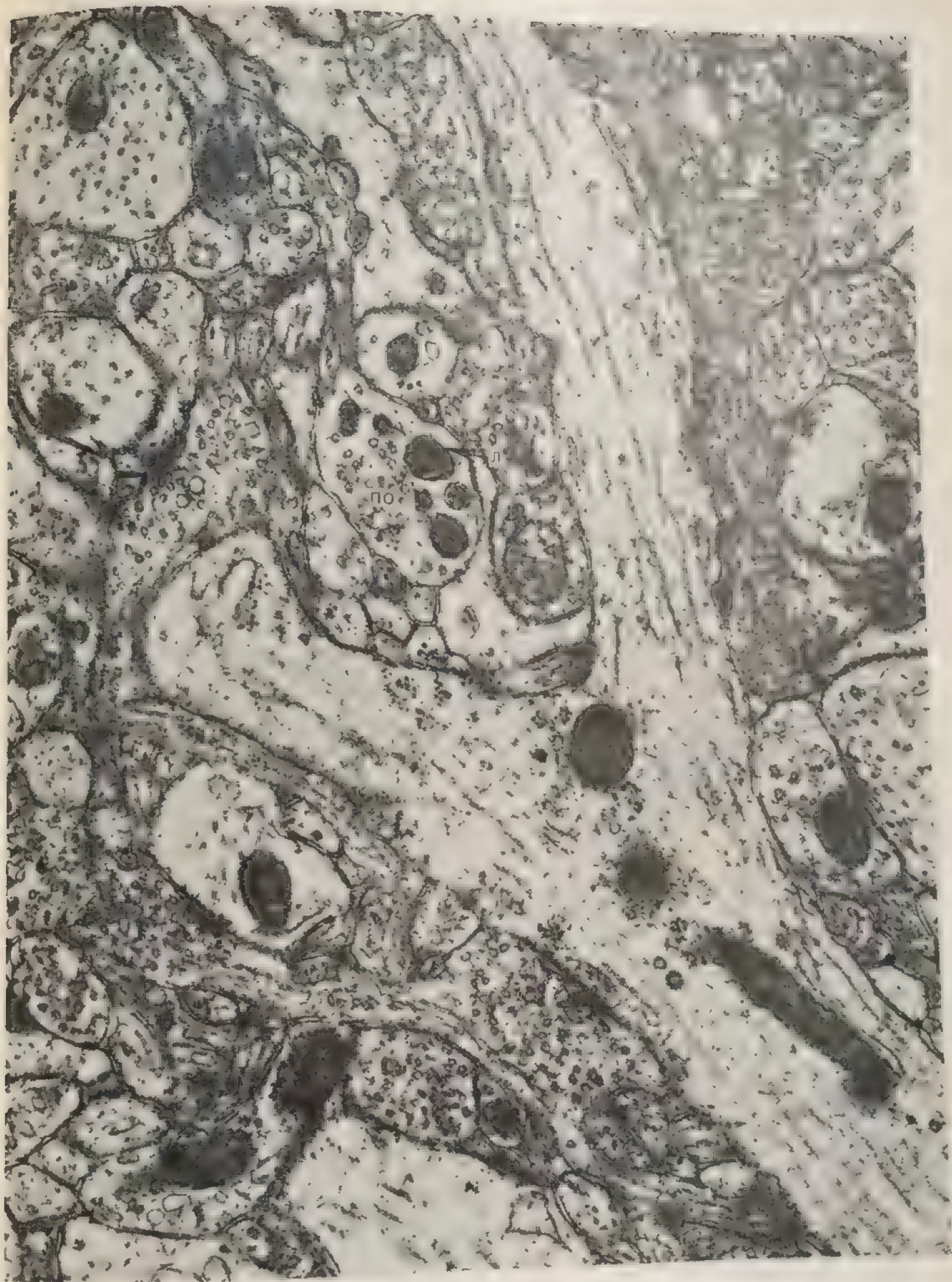


Рис. 43. Появление в пресинаптическом отростке крупных осмиофильных гранул и лизосом (30 мг/кг, 20 дней введения). Ув. 17 000.

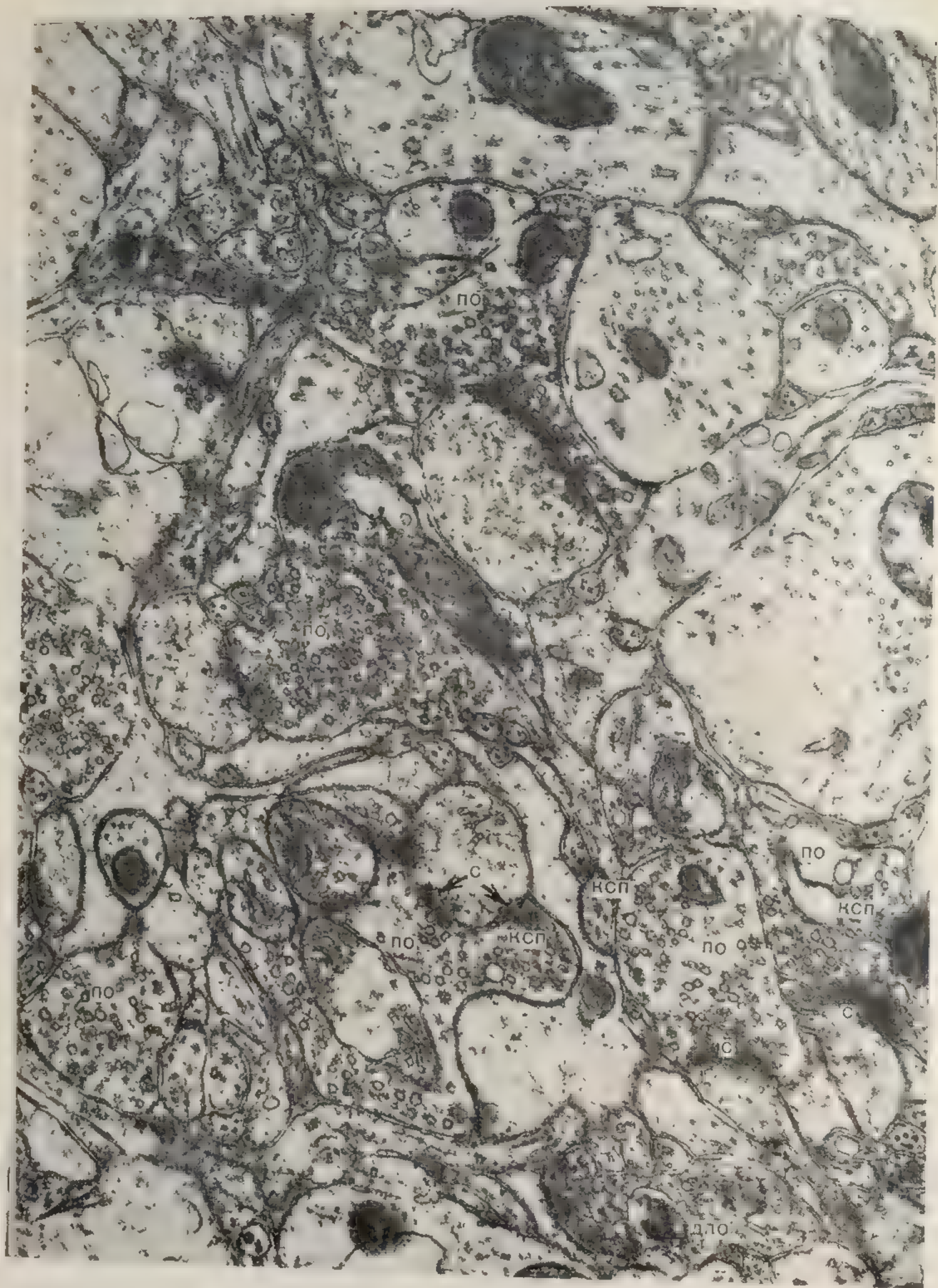


Рис. 44. Деструктивные изменения пресинаптических отростков. Появление крупных синаптических пузырьков (30 мг/кг, 20 дней введения). Ув. 17 000.

голепов Н. Н., 1965, и др.]. По-видимому, деструкция пресинаптических окончаний имеет другие закономерности развития. Не исключено, что часть пресинаптических отростков с измененными синаптическими пузырьками отражают обратимую стадию процесса и изменения в них не прогрессируют в дальнейшем. Однако и в этом случае, несомненно, функция этих синапсов достаточно сильно нарушена.

Деструктивные изменения синапсов более выражены в острой стадии морфинной интоксикации, при однократном введении. Вероятно, токсическое воздействие морфина наиболее сильно тогда, когда адаптивные и компенсаторные процессы еще не развились. При хроническом введении повреждение синапсов уменьшается, возможно, в результате исчезновения части поврежденных в острой фазе контактов.

Появляются вакуоли, мембранные включения, наблюдается повреждение митохондрий (рис. 45). В некоторых случаях в пресинаптическом отростке выявляются изменения, сходные с ранними стадиями повреждений при гипоксии: пресинаптический отросток несколько увеличивается, набухает, количество синаптических пузырьков уменьшается, они располагаются кучками, а не распределены по пресинаптическому отростку, и т. д.

Изменяются «активные зоны» синапсов, синаптические мембраны. Это выражается в неровности контура пре- и постсинаптической мембран, увеличении расстояния между ними или, реже, их «слипании». По-видимому, это связано с нарушением ионно-электролитного баланса — в первую очередь содержания кальция, играющего особенно важную роль в синаптической передаче.

Важная роль кальция в функциях нервной системы, прежде всего в механизмах возбуждения, известна давно. Участие кальция в механизмах действия морфина изучено значительно меньше. Однократное введение морфина снижает уровень кальция в ряде образований мозга крыс [Cardenas H. L., Ross D. H., 1975]. Предварительное введение кальция препятствует эффекту морфина и предотвращает или заметно снижает развитие зависимости от наркотика и абстинентный синдром. Есть основания думать, что морфин изменяет связи кальция с фосфолипидами и ганглиозидами клеточных мембран, в первую очередь постсинаптических [Jamamoto H., Hargreaves R. A., Loh H. H., Way E. L., 1976]. Влияние морфина на метаболизм в синапсосах подчеркнуто также I. P. O. Coelaghan соавт. (1982), G. Sanfason, M. Houde-Depuis, R. Vanier, G. Labrecque (1977) показали, что морфин снижает высвобождение ацетилхолина, действуя, по-видимому, также на синаптические мембраны.

Морфин оказывает выраженное влияние на АТФ-азу синаптических мембран и синаптических пузырьков [Jamamoto H. et al., 1977], вызывает изменения липидов синаптических мембран [Hosein E. A., Lapalme M., Vadas E. B., 1977]. Эти данные, по-видимому, связаны с нарушениями ультраструктуры синапсов, показанными в нашей работе.

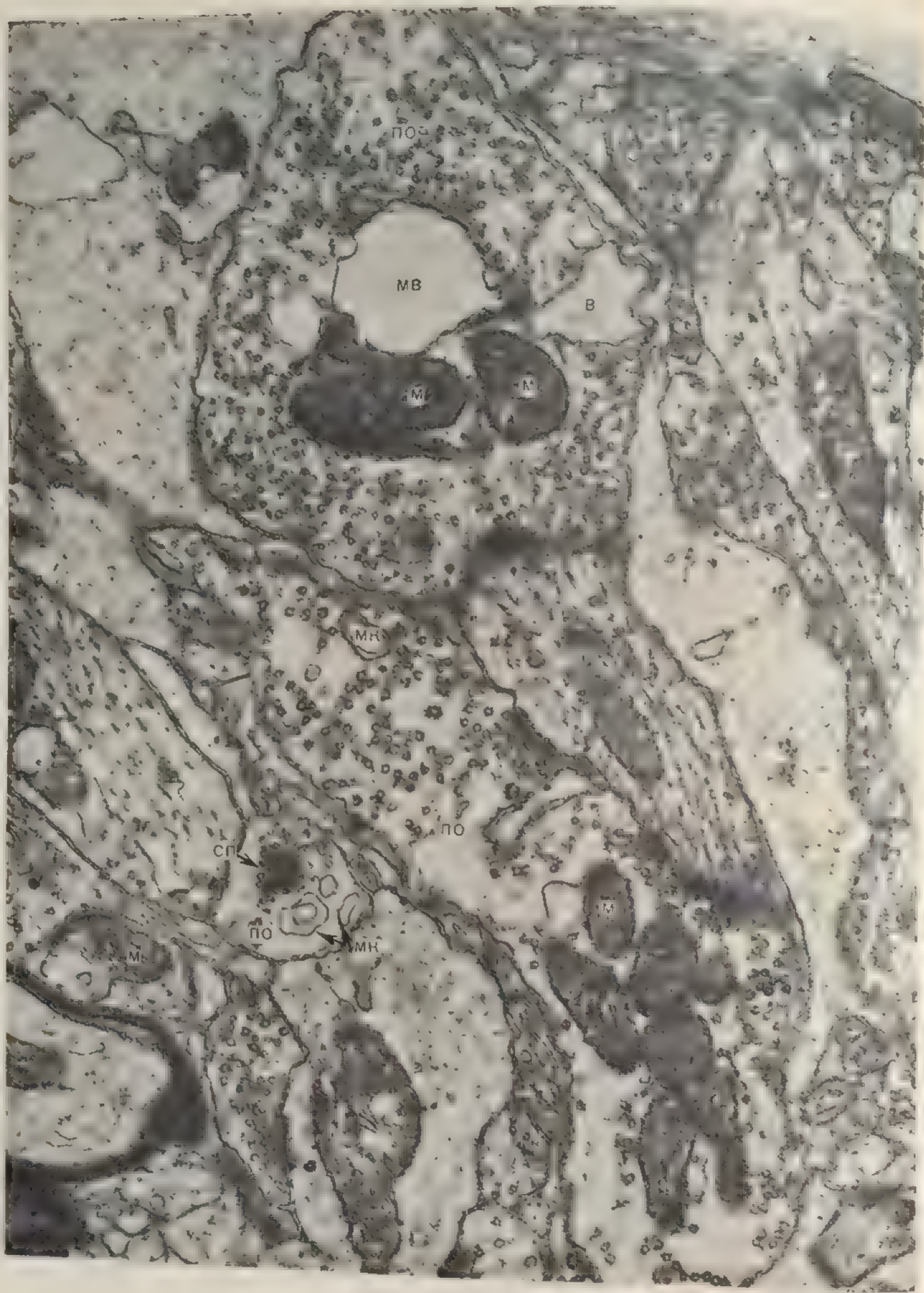


Рис. 45. Появление в пресинаптическом отростке мембранных включений, крупных вакуолей; повреждение митохондрий, мембран, окружающих пресинаптические отростки и т. д. (30—144 мг/кг, 40 дней введения). Ув. 20 000.

Рис. 46. Осн

Итак, в
ем морфологи
изменяется
явлены по
изменения
тивные из

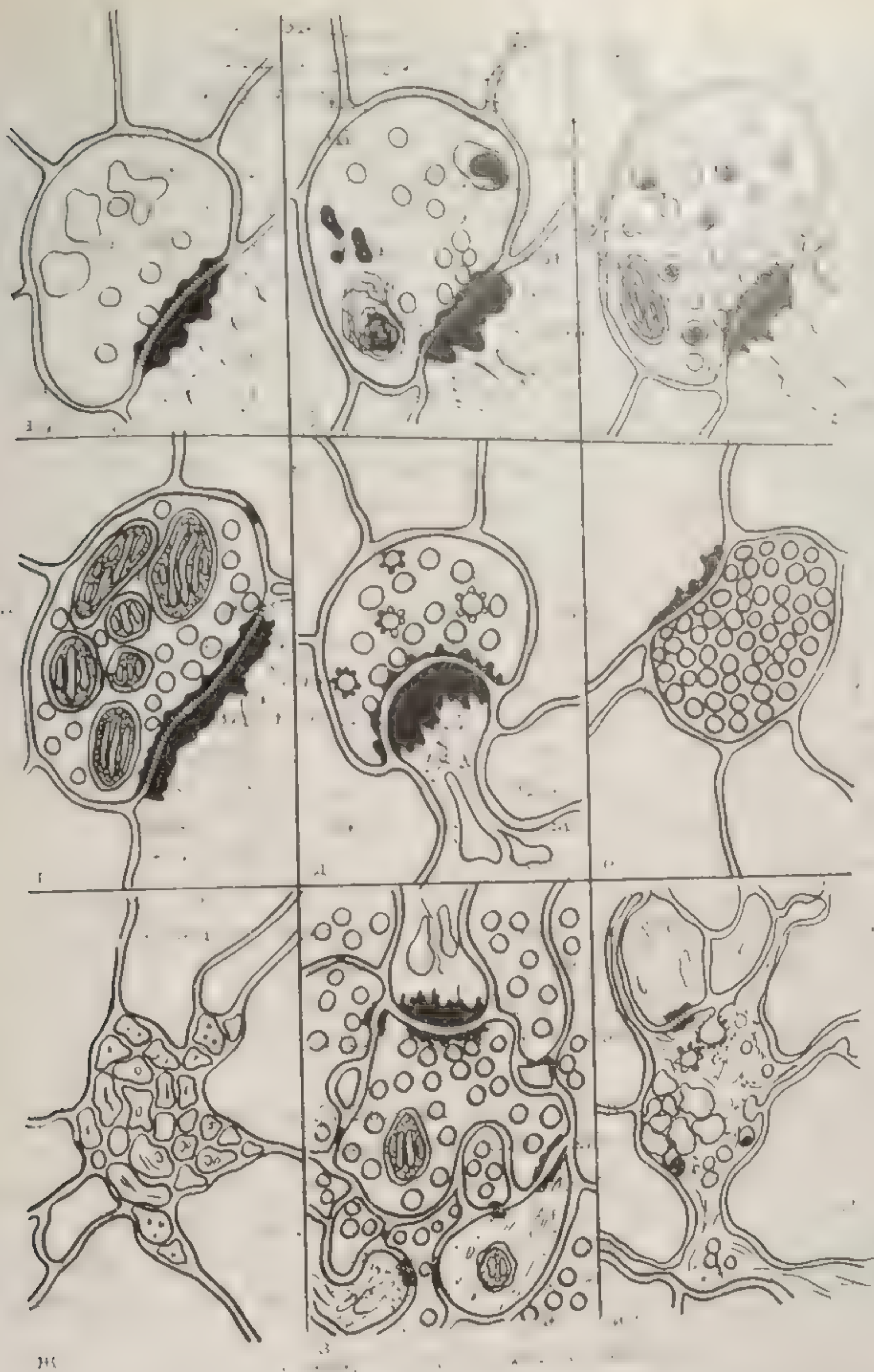


Рис. 46. Основные формы изменений синапсов при морфинной интоксикации (схема).

Итак, все изложенное позволяет сделать вывод, что под влиянием морфина синапсоархитектоника коры полушарий большого мозга изменяется достаточно отчетливо. При морфинной интоксикации выявлены новообразование межнейрональных контактов, реактивные изменения в некоторой части пресинаптических отростков и деструктивные изменения некоторых синапсов.

Основываясь на полученных экспериментальных данных, можно сделать вывод, что синапсы рано, четко и достаточно сильно реагируют на введение морфина; синапсоархитектоника мозга изменяется отчетливо, являясь основой структурной пластичности мозга при морфинной интоксикации; динамичность межнейрональных связей при морфинной интоксикации служит одним из механизмов, определяющих повреждение замыкательной и интегративной функций мозга, а также поведенческих реакций наркоманов.

Основные формы изменений синапсов, выявляемые электроно-микроскопически при морфинной интоксикации, показаны на рис. 46, где представлена группа деструктивных изменений, которые складываются из уменьшения количества пузырьков и появлении в пресинаптическом отростке многочисленных вакуолей и мембранных включений (см. рис. 46, а), миелиноподобных тел (см. рис. 46, б), лизосом (см. рис. 46, б), крупных гранул с осмnofильным центром, деформированных синаптических пузырьков (см. рис. 46, в). Приведена группа изменений, связанных с повышенной активностью пресинаптических окончаний: резкое увеличение количества митохондрий в пресинаптическом отростке (см. рис. 46, г), появление множества пузырьков, покрытых дополнительной оболочкой, среди синаптических пузырьков (см. рис. 46, д), переполнение пресинаптического отростка синаптическими пузырьками (см. рис. 46, е).

Активация определенных систем нейронов приводит к новообразованию синапсов, что можно выявить на фоне роста мелких множественных ветвей аксонов (см. рис. 46, ж), новообразование синапсов приводит к реорганизации синапсоархитектоники, появлению синаптических полей с увеличением количества аксо-аксональных контактов (см. рис. 46, з). Кроме того, наблюдается рост аксонов с формированием колб роста и образованием новых синапсов (см. рис. 46, и).

В то же время какая-то часть межнейрональных связей остается, по-видимому, без изменений или эти изменения не становятся заметными при электроно-микроскопическом исследовании и укладываются в рамки variability ультраструктуры синапсов.

Пока трудно с уверенностью сказать, какие системы синапсов страдают при морфинной интоксикации, однако полученные нами электроно-микроскопические данные четко показывают, что хроническое введение морфина вызывает реорганизацию по крайней мере некоторых систем мозга, с одной стороны, изменяя афферентный синтез вследствие повреждения дендритов и деструкции части синапсов, а с другой — стимулируя образование новых межнейрональных контактов.

ИЗМЕНЕНИЯ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ НЕРВНЫХ КЛЕТОК
В КУЛЬТУРЕ ТКАНЕЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МОРФИНА

Опыты на культурах тканей являются принципиально важным направлением исследований механизмов зависимости, толерантности и абстиненции. Они позволяют выявить, влияет ли само наркотическое вещество на метаболизм нейрона или это результат воздействия продуктов его метаболизма в организме, в какой мере механизмы зависимости и, следовательно, абстиненции являются результатом прямого воздействия морфина на нейроны.

Изучение цитологического действия наркотиков на культурах тканей — не новый методический прием. Однако вопросы воздействия наркотических веществ прямо на нервные клетки в культуре тканей остаются мало изученными и среди немногочисленных работ в этом направлении электронно-микроскопических исследований нет [Peterson G. R. et al., 1974; Sharma S. K. et al., 1975]. Кроме того, ряд работ проводился на культурах других тканей (например, гланулоцитах и др.).

Это побудило нас совместно с Л. Б. Вербицкой и И. В. Викторовой изучить изменение ультраструктуры нейронов культуры ткани под влиянием острого или хронического воздействия морфина. Для этого морфин в различной концентрации вводили непосредственно в питательную среду.

Электронно-микроскопическое исследование нервных клеток, выращенных в культуре ткани в среде с добавлением морфина, показало достаточно выраженные изменения. В нервных клетках прежде всего наблюдаются изменения агранулярной сети и полисом, меньше они захватывают ядро и гранулярную сеть. Нередко в нервных клетках наблюдается очаговая деструкция цитоплазмы.

Изменения агранулярной сети складываются из увеличения количества скоплений ее элементов, некоторого увеличения количества цистерн, составляющих каждое скопление, и набухания цистерн. Особенно отчетливо выражено набухание цистерн агранулярной сети. Скопления светлых, электронно-прозрачных цистерн в некоторых клетках бросаются в глаза. Наряду с этим встречаются нервные клетки, в которых пролиферация цистерн агранулярной сети менее выражена, хотя преобладание в ней везикулярных компонентов заметно достаточно отчетливо. При хронической интоксикации нервных клеток в культуре ткани цитоплазма обнаруживается увеличенной по сравнению с нормой количеством полисом (рис. 47). Одновременно наблюдаются увеличение количества хроматина в ядре и сдвиг ядрышка к периферии ядра. Реже увеличено ядрышко. Изменения гранулярной сети выражаются в набухании ее цистерн, что особенно отчетливо видно на поперечном срезе цистерн гранулярной сети. Цистерны гранулярной сети наполнены умеренно осмиофильным мелкогранулярным содержимым, по-видимому, имеющим бел-

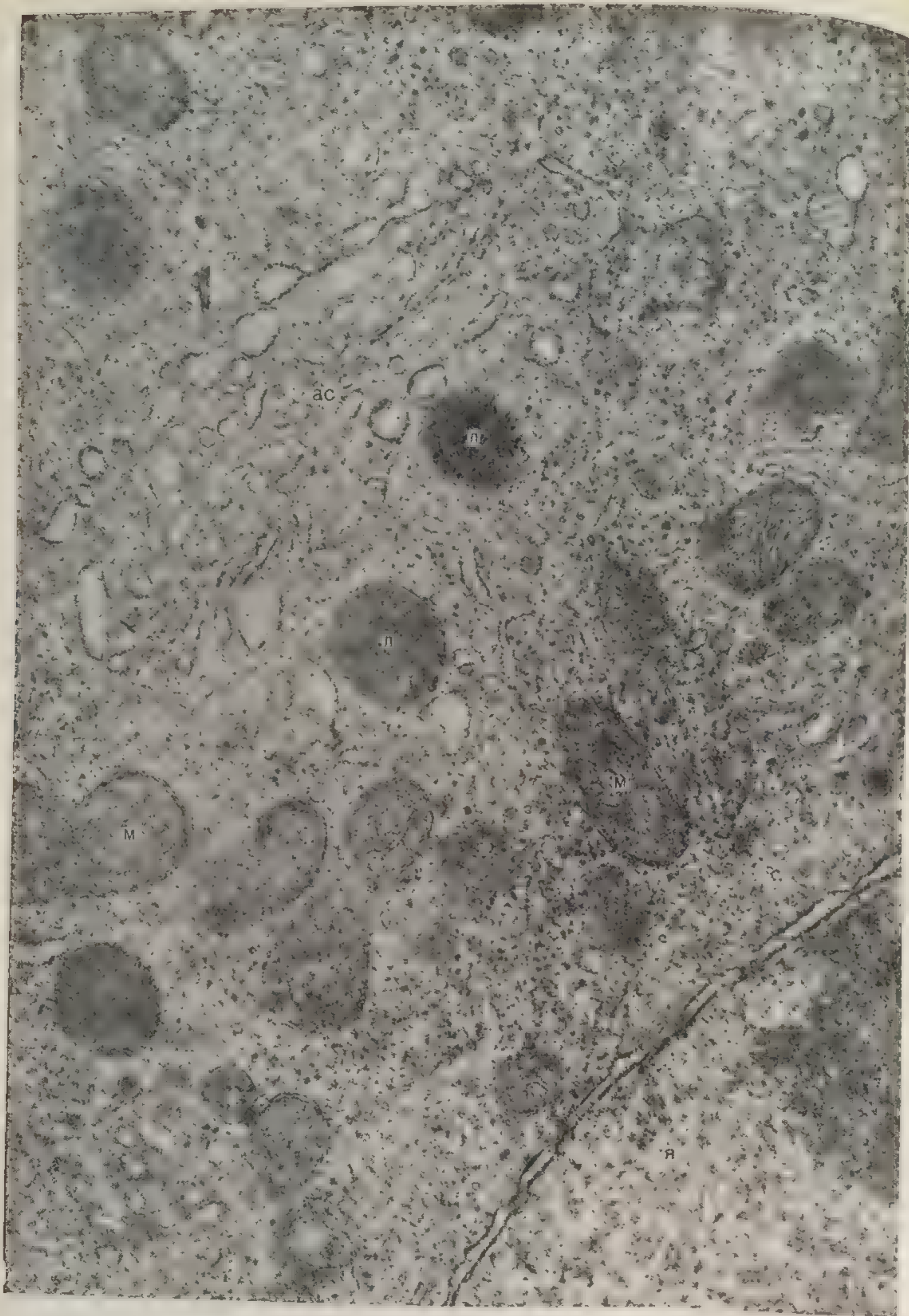


Рис. 47. Увеличение количества полисом и митохондрий в нейроне культуры ткани при введении морфина в питательную среду. Ув. 22 000.

...ую при
...козны
...и не со
...льного
...отчетл
...явление
...минаю
...единичны
...периферит
При хр
дозы мор
нервной т
мым для
...ение вве
...ольшей
...след
...анизмах
...ости ужо
...руют на
...структу
...ольного
vivo.

ковую природу. В большинстве случаев набухание, вызванное варикозные расширения и другие формы изменений трансформации сети не сопровождаются появлением в цистернах какого-либо осмотического материала.

Отчетливым симптомом деструктивных изменений ткани служит появление в цитоплазме нервной клетки комплексов мембран, напоминающих распадающиеся миелиновые оболочки. Они могут быть единичными и множественными, располагаться вблизи ядра и на периферии клетки.

При хроническом введении клетки начинают переносить такие дозы морфина, от которых гибнут контрольные клетки культуры нервной ткани. Морфин становится в значительной мере необходимым для метаболизма клеток. В хронических опытах резкое прекращение введения морфина в питательную среду приводит к гибели большей части нейронов.

Исследования на клетках культуры ткани или одноклеточных организмах показали возможность развития толерантности и зависимости уже на уровне отдельных нейронов. Первые клетки реагируют на непосредственное воздействие морфина изменениями ультраструктуры, соответствующими нарушениями в коре полушарий большого мозга и гипоталамусе при введении крысам морфина *in vivo*.

АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ И ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
В РЕАЛИЗАЦИИ ДЕЙСТВИЯ МОРФИНА

Изучение ультраструктуры и функции синапсов неразрывно связано с проблемой адренергических и холинергических медиаторов. В ряде работ указывается, что изменения в метаболизме биогенных аминов мозга опосредуют фармакологические и поведенческие эффекты при введении морфина. Большой вклад в изучение этой проблемы внесли работы В. В. Закусова (1969), А. В. Вальдмана (1971), Ю. Д. Игнатова, А. В. Вальдмана (1976) и др. Однако исследование влияния морфина на системы биогенных аминов мозга продолжается [Henwood R. W., Mazurkiewicz-Kwilecki, 1975; Groppe G., Kuschinsky K., 1975; Costa E., Cheney D. L., Racagni G., Zailla G., 1975; Guara C., Torrelas A., Bodell S., Borrell J., 1980; Slater P., Blundell C., 1980; Meldrum M. J., Isom G. E., 1981; Shelgar R. S., Vogt M., 1981].

Вывод о большой роли биогенных аминов в механизмах действия морфина основан на том, что введение морфина отчетливо влияет на метаболизм биогенных аминов; изменение уровня биогенных аминов, предшествующее введению морфина, влияет на выраженность его воздействия. Наиболее важно при этом изменение анальгезии, физической зависимости и абстинентного синдрома у экспериментальных животных, которым морфин вводили на фоне инъекций веществ, изменяющих определенные ступени синтеза биогенных аминов; некоторые поведенческие эффекты морфина можно изменить предварительным введением веществ, влияющих на метаболизм биогенных аминов; повреждение структур мозга, особенно богатых биогенными аминами, в которых медиация осуществляется главным образом за счет адренергических механизмов, существенно влияет на эффект морфина.

Остановимся подробнее на некоторых работах. В литературе имеются многочисленные, но разноречивые данные об изменениях содержания моноаминов (главным образом катехоламинов) в центральной нервной системе при однократном введении наркотиков. В частности, морфина [Groppe G., Kuschinsky K., 1975; Papeschi R., Theiss P., Herz A., 1975, и др.].

Прежде всего следует отметить, что содержание в мозге биогенных аминов несколько снижается при однократном введении морфина [Gunne L. M., 1963; Takayü H., Nakama N., 1966, и др.]. А. Pert, R. Hulsebus (1975) также отмечают понижение содержания катехоламинов в гомогенате целого мозга мышей при введении морфина в дозе 100 мг/кг и повышение кругооборота катехоламинов.

А. Pert, R. Hulsebus (1975), исследуя влияние морфина в однократной дозе 10 мг/кг на изменение электрической самостимуляции гипоталамуса крыс, пришли к заключению, что усиление электрической самостимуляции, вызванное морфином, связано с активацией

кругооборота катехоламинов в центральной нервной системе под воздействием препарата.

Важную роль в катаболизме биогенных аминов играет моноаминоксидаза (МАО). С. А. Catravas (1977) было установлено, что приблизительно 40% крыс, длительно получавших морфин (дважды в день в течение 7—8 дней по 40 мг/кг внутривенно), обнаруживали синдром гиперактивности с судорожным подергиванием и навязчивым грызением. У крыс этой группы активность МАО во всех изученных областях мозга (гипоталамус, гиппокамп, таламус, мозжечок и кора) была существенно снижена.

Предполагают, что степень воздействия морфина на различные структуры мозга [Cheney D. L. et al., 1975] определяется в первую очередь их влиянием на обмен дофамина.

Морфин вызывает четко регистрируемое уменьшение дофамина [Takagi H., Nakama M., 1966, и др.]. По сравнению с другими медиаторами морфин вызывает особенно быстрое изменение содержания дофамина в мозге, которое уменьшается на 32% через 15 мин, но уже через 60 мин восстанавливается до нормы.

Данные о снижении уровня дофамина и ускорении обмена дофамина приведены в работах К. Kuschinsky с соавт. (1972, 1973, 1974), J. C. Johnson с соавт. (1974) и др.

У толерантных животных содержание дофамина во всех областях мозга заметно повышается [Clouet D. H., Johnson J. C., Ratner M., 1974], что, по-видимому, является результатом увеличения синтеза дофамина при одноразовом введении.

Двукратное повышение концентрации гомованилиновой кислоты (ГВК), основного продукта катаболизма дофамина, в полосатом теле головного мозга крысы после введения морфина в дозе 10 мг/кг позволило G. Groppe, K. Kuschinsky (1975) сделать вывод об усилении кругооборота дофамина в указанной области мозга.

B. Papeschi, P. Theiss, A. Herz (1975) констатировали, что однократное введение морфина в дозе 20 мг/кг вызывает истощение запасов дофамина в головном мозге крыс до инъекции ингибитора синтеза катехоламинов L-метил-п-тирозина, но не дает эффекта после инъекции L-метил-п-тирозина. Морфин не влияет на скорость истощения запасов норадреналина или серотонина при введении его на фоне действия L-метил-п-тирозина или L-пропил-дофацетамида. Вызванное пробенецидом накопление ГВК или 5-оксинишлуксусной кислоты (5-ОИУК) значительно увеличивается после предварительного введения морфина, а уровень 3-метокси-4-окси-фенилгликоля не изменяется. Авторы приходят к выводу о том, что морфин увеличивает нефункциональный катаболизм вновь синтезированных дофамина и серотонина, не влияя на моноамины в синаптических пузырьках и кругооборот норадреналина.

К. Fuxe с соавт. (1975) показали, что морфин значительно увеличивает кругооборот дофамина в некоторых подкорковых образованиях. Увеличение кругооборота дофамина авторы связывают с блокадой дофаминовых рецепторов или с непрямым воздействием через холинергическую систему.

Е. Eidelberg, R. Erspamer (1975) предполагают, что морфин препятствует синаптической передаче, в которой участвует дофамин, а затем вызывает компенсаторные изменения, сходные с депривационной гиперчувствительностью.

Снижение уровня дофамина и изменение его метаболизма могут вторично вызывать снижение норадреналина, так как дофамин определяет этап синтеза норадреналина. Однако ряд авторов при морфинной интоксикации показали избирательное изменение обмена норадреналина.

Замедление метаболизма норадреналина отчетливо показано в работе С. Gomes, T. H. Svensson, G. Trolin (1976), не обнаруживших у анестезированных кошек изменения обмена дофамина.

В наиболее аргументированных работах последних лет показано, что однократное введение морфина в дозе 10 мг/кг снижает содержание норадреналина в среднем мозге, не изменяя содержания дофамина. Введение морфина кошке с нарушенным синтезом катехоламинов вызывает еще большее снижение норадреналина, что указывает на усиление обмена норадреналина морфином [J. Roller, S. Roller, 1977].

Специфическое тормозящее воздействие морфина на метаболизм норадреналина в нейронах locus coeruleus описано J. Korf с соавт. (1974). Морфин тормозит и освобождение норадреналина в срезах мозга, вызванное электрическим раздражением [Montel H. et al., 1975]. Снижение метаболизма норадреналина неодинаково в разных образованиях мозга. Этот эффект наиболее выражен в коре полушарий большого мозга и продолговатом мозге [Gomes C. et al., 1976].

G. Henderson, R. A. North (1976) высказывают предположение, что морфин уменьшает количество норадреналина, выделяемого при каждом первом импульсе, влияя на реализацию медиатора из пре-синаптического окончания.

Серотонин также играет роль в механизмах действия морфина [Lin M. T. et al., 1980]. Морфин несколько повышает концентрацию серотонина в мозге [Yarbrough G. G. et al., 1973; Sugree M. F., 1974], хотя в других работах и указывается, что однократное введение морфина не изменяет ее.

G. G. Yarbrough, D. M. Buxbaum, E. Sanders-Bush (1973) показали, что метаболизм серотонина усиливается при введении морфина. Эти авторы считают, что изменения двигательной активности при введении морфина связаны именно с центральными серотонинергическими механизмами и что в эффекте морфина существенную роль играет баланс между серотонинергическими и катехоламинергическими системами.

F. Bergmann, M. Chaimovitz, V. Pasternak (1976), исследуя механизмы влияния малых и больших доз морфина на модели вызываемого им навязчивого грызения у крыс, обнаружили, что предвартор синтеза серотонина п-хлорфенилаланина усиливало стереотипию (грызение), вызываемую морфином в дозе 2—10 мг/кг. Однако п-хлорфенилаланин угнетал стереотипию, вызываемую морфином в

дозе 30 мг/кг. Это позволило авторам предположить, что морфин обладает двойственным действием: стимулирует грызение с помощью катехоламинергических, а угнетает его с помощью серотонинергических механизмов.

J. F. W. Deaki, A. H. Dickenson, J. O. Dostrovsky (1977) предполагают, что анальгетическое действие морфина частично связано с активацией им серотонинергических путей, а S. D. Glick, R. D. Cox (1977) считают, что в механизмах действия морфина определенную роль играет взаимодействие дофаминергических и серотонинергических путей.

Из опытов с разрушением различных структур мозга следует упомянуть работы Z. Amit с соавт. (1973), которые показали, что разрушение вентральных отделов латерального гипоталамуса вызывает повреждения ряда проходящих через него моноаминергических систем волокон, а это в свою очередь меняет «потребность» организма в морфине, хотя вентро-латеральный тракт играет основную роль в передаче болевых импульсов [Jugna J., Grossmann W., 1975].

Дофамин, норадреналин и серотонин играют различную роль при однократном и хроническом воздействии морфина.

В литературе имеется много противоречивых данных о степени влияния морфина на биогенные амины мозга, и в ВНИИ общей и судебной психиатрии им. В. П. Сербского была проведена специальная работа по этому вопросу.

Концентрацию катехоламинов, норадреналина и дофамина и их основных метаболитов — норметанефрина и ГВК — в различных отделах мозга под влиянием морфина изучали сотрудники ВНИИ общей и судебной психиатрии им. В. П. Сербского И. Н. Апохина, А. Н. Романова и Н. А. Христюкова (1977). Эксперименты проводились на белых крысах (самцах линии Вистар массой от 180 до 260 г). Крысам вводили внутрибрюшинно водный раствор морфина в дозе 15 мг/кг, контрольной группе животных — изотонический раствор хлорида натрия. Всех животных забивали путем декапитации через 1 ч и выделяли средний мозг, гипоталамус, полосатое тело, гиппокамп и кору.

Содержание норадреналина и дофамина в указанных отделах мозга определяли спектрофлуорометрическим методом Schlumpf с соавт. (1975). Норметанефрин, основной продукт инактивации норадреналина, измеряли также методом спектрофлуорометрии [Beng H., Taylor D., 1974], гомованилиновую кислоту (ГВК) — продукт распада дофамина — выявляли методом флуорометрии [Andin N. E. et al., 1963] с помощью спектрофлуорометра Хитачи-MPF-2 а. Результаты статистически обрабатывали по методу Стьюдента.

При изучении активности MAO морфин вводили подкожно в дозе 30 мг/кг, контрольным животным — равный объем изотонического раствора хлорида натрия; животных забивали спустя 1 ч после введения морфина, гипоталамус и средний мозг гомогенизировали в 4-кратном объеме 0,1 М раствора фосфатного буфера pH 7,4. Гомогенаты гипоталамуса и среднего мозга от 7—12 животных использовали в качестве исходных ферментных препаратов.

При определении активности МАО по отношению к аммиаку пробы содержали 5—10 мг белка гомогената, один из субстратов в насыщающей концентрации и 0,1 М фосфатный буфер pH 7,4 до общего объема 1,8 мл.

Пробы инкубировали 40—60 мин при 37 °С в атмосфере кислорода в термостатированной водной бане с качанием [Горкин В. З., Веревкина И. В., 1963]. По окончании реакции пробы фиксировали добавлением 50% трихлоруксусной кислоты до конечной концентрации 5%. Белковый осадок отделяли центрифугированием. Содержание аммиака в безбелковых фильтратах определяли методом изотермической отгонки по Конвею с последующей нesslerизацией [Горкин В. З., 1959].

Содержание белка определяли по методу Лоури [Lowry O.H. et al., 1951].

Для удобства сравнения полученных результатов подсчитывали процентное изменение концентрации исследуемых веществ под влиянием морфина по сравнению с контролем.

Результаты, полученные через 1 ч после введения морфина в дозе 15 мг/кг, представлены в табл. 1. Из табл. 1 видно, что уже

Таблица 1. Влияние однократного введения морфина в дозе 15 мг/кг на содержание норадреналина и дофамина в различных отделах мозга крыс (в нг/г ткани мозга и в процентах по отношению к контролю)

Отделы мозга	Норадреналин		Дофамин	
	контроль	опыт	контроль	опыт
Средний мозг	54,8±36,8 53,4%	300,9±1,4**	866,4±21,7 60,0%	518,6±4,9**
Гипоталамус	797,6±64,2 92,1%	734,9±24,3	1704,4±86,7 46,3%	1 041,8±41,5*
Полосатое тело	230,2±34,3 91,2%	209,3±28,6	9457,8±106,4 121,8%	11630,9±121,8
Гиппокамп	332,7±20,4 98,5%	327,6±29,2	1262,3±45,6 58,0%	732,5±31,8**
Кора	203,6±26,9 99,5%	202,6±30,1	1844,9±58,6 68,9%	1269,0±64,1**

** $P < 0,01$.

через 1 ч понижается содержание дофамина в среднем мозге, гипоталамусе, гиппокампе и коре, тогда как в полосатом теле его концентрация повышается до 130%. Содержание норадреналина снижалось до 53,4% в среднем мозге, а в других исследованных областях головного мозга экспериментальных животных концентрация данного катехоламина оставалась практически на уровне контроля. Таким образом, инъекция морфина в дозе 15 мг/кг через 1 ч по-раз-

ному влияет на концентрацию дофамина и норадреналина в исследованных отделах головного мозга животных.

В табл. 2 представлено изменение содержания норметанефрина и ГВК через 1 ч после инъекции морфина в дозе 15 мг/кг. Из табл. 2 видно, что на фоне введения морфина обнаруживаются от-

Таблица 2. Влияние однократного введения морфина в дозе 15 мг/кг на содержание норметанефрина и гомованилиновой кислоты (ГВК) в различных отделах головного мозга крыс (в нг/г ткани мозга и в процентах по отношению к контролю)

Отделы мозга	Норметанефрин		Гомованилиновая кислота	
	контроль	опыт	контроль	опыт
Средний мозг	383,9±21,6	696,9±28,9** 181,5%	149,0±11,2	160,1±26,8 107,4%
Гипоталамус	927,9±101,6	1104,3±85,2 119,0%	54,9±9,4	87,3±7,2** 159,0%
Полосатое тело	474,6±41,8	749,6±21,9** 157,9%	577,6±41,8	1258,8±39,6*** 217,8%
Гиппокамп	410,8±54,9	886,7±36,8** 215,8%	70,9±8,6	94,2±10,2 132,9%
Кора	233,4±21,6	120,9±20,2** 51,8%	20,9±2,6	31,7±4,2** 151,7%

** P<0,01.

*** P<0,001.

четливое понижение концентрации норметанефрина в коре, небольшое повышение его содержания в гипоталамусе и резко выраженное увеличение его концентрации в среднем мозге, полосатом теле и особенно в гиппокампе.

Содержание ГВК после введения морфина практически сохранялось на уровне контроля в среднем мозге; в гипоталамусе, гиппокампе и коре оно повышалось приблизительно до 150%, а в полосатом теле ее концентрация увеличивалась больше чем в 2 раза.

Полученные данные позволяют предположить, что морфин усиливает метаболизм как дофамина, так и норадреналина в полосатом теле и гиппокампе, а в гипоталамусе усиливается обмен только дофамина и в среднем мозге — лишь норадреналина.

В табл. 3 представлены результаты исследований активности МАО при однократном введении морфина (30 мг/кг).

В среднем мозге крыс активность МАО по отношению к норадреналину и дофамину спустя 1 ч после введения морфина не измерялась. В ряде экспериментов доза морфина увеличена до 60 мг/кг, но и при этом также не было обнаружено изменений активности МАО. В гипоталамусе активность МАО по отношению к норадрена-

Таблица 3. Влияние морфина на активность МАО в мозге крыс. Средние величины из 14 опытов в мкмольх NH_3 на миллиграмм белка за 60 мин инкубации \pm стандартное отклонение

Отделы мозга	Субстрат	Контроль	Опыт	Процент от контрольной
Средний мозг	Норадреналин	$17,6 \pm 3,1$	$17,3 \pm 2,8$	104
	Дофамин	$18,5 \pm 3,2$	$19,0 \pm 3,0$	105
Гипоталамус	Норадреналин	$26,3 \pm 3,7$	$33,3 \pm 3,2$	127
	Дофамин	$75,3 \pm 8,5$	$72,5 \pm 9,4$	96

лину увеличилась на 27%. В аналогичных экспериментах с субстратом дофамина не обнаружено изменений активности МАО. Доза морфина 60 мг/кг также не повлекла за собой никаких изменений активности фермента.

Таким образом, изменения в синтезе и инактивации катехоламинов после введения морфина в некоторых областях мозга разнонаправлены. В среднем мозге под воздействием морфина, по-видимому, усиливается распад норадреналина с образованием норметанефрина, которое в свою очередь стимулирует по принципу обратной связи превращение дофамина в норадреналин.

Сходные изменения в метаболизме моноаминов под влиянием морфина обнаруживаются и в коре.

Результаты собственных экспериментов и данные литературы показывают, что только изменениями биогенных аминов нельзя объяснить всю сложную реакцию мозга на введение морфина. Одновременно с этими изменениями включаются взаимодействия систем нейронов с различной медиацией, в первую очередь адренергических и ацетилхолинергических.

Наряду с адренергическими механизмами в реализации действия морфина существенную роль играют и холинергические механизмы. Это было исследовано в опытах по влиянию острого и хронического введения морфина на образование, выделение, накопление и распад ацетилхолина в различных отделах центральной и периферической нервной системы. Ряд исследователей даже считают, что воздействие морфина на центральную нервную систему связано преимущественно с его влиянием на обмен ацетилхолина и холинэстеразы, что особенно отчетливо видно при остром воздействии морфина (см. обзор М. Weinstock, 1971, и др.).

Изменения ацетилхолина при воздействии морфина обусловлены реактивными и деструктивными процессами в синапсах холинергической природы. В общем виде морфин тормозит выделение ацетилхолина в синапсах центральной нервной системы [Sharkani M., Schulman M. P., 1969; Matthews J. D., Labrecque G., Domino E. F., 1973; Jhamandas K., Sutak M., 1974, 1976; Szerb J. C., 1974; Cheney D. L. et al., 1974; Frederikson R. C. A., Pinsky C., 1981; и др.].

Аналогичный эффект — торможение выделения ацетилхолина в нервно-мышечных сочленениях особенно отчетливо выявлен при изучении периферических холинергических систем.

Однако это мнение не единодушное. Некоторые авторы считают, что морфин, наоборот, стимулирует выделение ацетилхолина [Phillis J. W., Mullin W. J., Pirishy C., 1973; Mullin W. J., 1974], а E. F. Domino, A. Wilson (1975) не обнаружили заметных сдвигов в содержании ацетилхолина в мозге под влиянием морфина.

Существенно, что в зависимости от дозы морфин может оказывать противоположное влияние на выделение и метаболизм ацетилхолина. Так, например, G. Labreaque, E. F. Domino (1974) показали, что однократное введение морфина в дозе 0,3–5,6 мг/кг внутривенно значительно (до 50%) уменьшает высвобождение ацетилхолина в коре головного мозга, а большие дозы (10 мг/кг) усиливают это высвобождение. Морфин в дозе 10^{-6} М уменьшает выделение ацетилхолина в спинном мозге, а в дозе 10^{-4} М стимулирует [Nistri A., 1976].

Влияние морфина на обмен и выделение как ацетилхолина, так и катехоламинов существенно отличается при однократном и хроническом введении. Например, одна инъекция морфина крысам (5 мг/кг) снижает синтез ацетилхолина в коре, но не изменяла его существенно в образованиях полосатого тела. Хроническое введение морфина не изменяло показатели обмена ацетилхолина в затылочной области коры полушарий большого мозга, но снижало синтез ацетилхолина в полосатом теле [Cheney D. L. et al., 1974]. Влияние морфина на холинергические механизмы нельзя рассматривать в отрыве от его влияния на метаболизм дофамина, в частности, именно стимулирующим действием на nigro-стриарные дофаминергические системы волокон объясняют D. L. Cheney и соавт. (1974) различия в обмене ацетилхолина в полосатом теле при однократном и хроническом введении наркотика.

A. Nistri (1976) при изучении спинного мозга показал, что острое влияние морфина в небольших дозах на центральные холинергические пути является непрямым. Прямой эффект если и возникает, то при воздействии больших доз. Следовательно, изменение метаболизма ацетилхолина может быть выражением вторичных эффектов, но не результатом прямого, первичного действия морфина.

Весьма различны результаты опытов на толерантных и нетолерантных животных. H. N. Bhargava, E. L. Way (1972) отмечают, что холинергические механизмы, лежащие в основе острого действия морфина, существенно отличаются от механизмов развития толерантности и абстиненции. Например, внутримозговое введение гемихолина снижает содержание ацетилхолина в мозге и одновременно ослабляет анальгетическое действие морфина, но не влияет на развитие толерантности и зависимости от наркотика [Bhargava H. N., Way E. L., 1974].

Изменения в метаболизме ацетилхолина после однократного введения морфина нестабильны. При многократном введении морфина их постепенно становится все меньше и наконец содержание аце-

тилхолина почти перестает отличаться от нормы [Domino E. F., Nilsson A., 1973; Cheney D. L. et al., 1974; Jhamandas K., Sutak M., 1974, и др.].

Морфин оказывает определенное влияние не только на выделение ацетилхолина, но и на холинэстеразу, т. е. на механизмы его взаимодействия с рецептивными мембранами.

Одной из наиболее подробных работ по этому вопросу является исследование клеток Реншоу спинного мозга, в котором показано, что микроэлектрофоретическое введение морфина вызывает возбуждение холинергических нейронов и усиливает возбуждающее действие ацетилхолина и л-глутамата. Основное действие морфина оказывает, по-видимому, на постсинаптические компоненты синапсов, в первую очередь на постсинаптическую мембрану [Davies J., 1976].

При обсуждении влияния морфина на холинергические системы межнейрональных контактов целесообразно привлечь внимание к вопросу о холинергических нейронах коры полушарий большого мозга, так как микроэлектрофоретическое введение ацетилхолина вызывает возбуждение нервных клеток коры полушарий большого мозга. Холинергическая природа нейронов коры полушарий большого мозга подтверждена также электрофизиологическими опытами с аппликацией холинолитиков и холиномиметиков [Шумилина А. И., 1969].

Введение морфина угнетает нейроны коры полушарий большого мозга [Calvillo O. J. et al., 1974; Saton M. et al., 1974; Bradley P. B., Bramwell G. J., 1975].

Механизмы этого воздействия морфина представлены в работе К. Jhamandas, M. Sutak (1976). Авторы показали, что морфин тормозит выделение ацетилхолина в коре, воздействуя на корковые окончания волокон восходящей холинергической системы. Эти выводы согласуются с результатами работы J. C. Szerb (1974) в том, что морфин не оказывает прямого влияния на нейроны в изолированных кусочках коры полушарий большого мозга, и подтверждаются данными о том, что разрушение медиальной группы ядер зрительного бугра снимает тормозное воздействие морфина на кору полушарий большого мозга. Влияние морфина на выделение ацетилхолина в коре полушарий большого мозга исчезает также при разрушении ядер шва в стволе мозга [Garaui L., Mulas M. L., Pereu Y., 1975]. Однако налоксан при локальной аппликации на кору полушарий большого мозга не влияет на уровень ацетилхолина, т. е. по-видимому, также не оказывает прямого действия на нейроны коры. Выделению ацетилхолина в коре мозга у морфин-зависимых крыс посвящена также работа F. Casamenti с соавт. (1980).

Морфин по-разному действует на проекционные и ассоциативные области коры полушарий большого мозга. Однократное введение морфина снижает содержание ацетилхолина в затылочной области коры полушарий большого мозга [Cheney D. L. et al., 1974]. Однако V. Z. Mehta (1974) показал повышение уровня ацетилхолина в лобных отделах коры мозга.

Как указывалось выше, одним из возможных механизмов действия морфина на центральные нейроны является его влияние на си-

наптическую передачу нервных импульсов, которая осуществляется при участии различных нейромедиаторов. В связи с этим интересно изучить на уровне центральных нейронов взаимоотношения морфина с медиаторными веществами. Для этой цели наиболее пригоден микроэлектрофорез [Curtis D. R., Eccles R. M., 1958], позволяющий подводить микродозы различных веществ непосредственно к отдельным нейронам центральной нервной системы.

До недавнего времени было неизвестно, обладают ли ионы морфина, форетически подведенные к отдельным центральным нейронам, такой же биологической активностью, как и целая молекула морфина. Утвердительный ответ был получен в 1973 г. (Н. Т. Прянишникова, К. С. Раевский).

J. W. Stone (1973) на нейронах теменной области коры показал, что морфин не проявляет конкурентных отношений с моноаминами — норадреналином и серотонином. Напротив, по данным P. S. Bradley, A. Dray (1974), морфин редуцирует возбуждение нейронов ствола мозга на ацетилхолин, норадреналин и серотонин. Тормозные реакции некоторых нейронов на действие медиаторов морфин не изменяет. Исходя из того, что морфин и медиаторы редко проявляют синергизм в действии на импульсацию нейронов, авторы полагают, что возбуждение и торможение импульсаций нейронов, вызванные морфином, не обусловлены освобождением эндогенных ацетилхолина, серотонина или норадреналина.

Сотрудники ВНИИ общей и судебной психиатрии им. В. П. Сербского Н. И. Анохина и Н. В. Енукидзе (1975) методом микроэлектрофореза изучали действие морфина на импульсивную активность нейронов ретикулярной формации среднего мозга.

Опыты проводились на белых крысах-самцах массой 200–350 г, обездвиженных листеноном (15 мг/кг внутрибрюшинно) и находящимся на искусственной вентиляции легких.

Внеклеточное отведение импульсации нейронов производили с помощью стеклянных трехствольных микроэлектродов с общим диаметром кончика 2–3 мкм; диаметр отверстия каждого стволика около 0,5–1 мкм. Центральный канал микроэлектрода, заполненный 3 М раствором хлорида натрия, служил для регистрации импульсивной активности. В опытах с морфином один из боковых каналов заполняли 3 М раствором ацетилхолина или насыщенным раствором серотонина, другой — 0,1 М раствором морфина pH 4. В некоторых опытах использовали четырехствольные микроэлектроды, при этом 1-й канал заполняли 1 М раствором хлорида натрия, он служил для контрольных проб.

Для выведения из стволиков микроэлектрода активных ионов использовали положительные токи определенной силы и длительности: для ацетилхолина — ток 60 нА длительностью 30 с; для серотонина — ток 45 нА длительностью 30 с; для морфина и этанола — ток 45 нА длительностью 60 с. Сила отрицательных удерживающих токов была для ацетилхолина и серотонина 10–15 нА, для этанола — ноль, для морфина — 20–30 нА.

Импульсную активность отдельных нейронов ретикулярной формации регистрировали на двухлучевом осциллографе фирмы «Диза» с кинокамерой.

В течение 20—30 с регистрировали фоновую импульсацию нейронов, затем импульсацию во время фореа одного из веществ и в течение 60—90 с после прекращения фореа. При изучении взаимоотношений морфина с медиаторными веществами для каждого нейрона определяли реакцию на раздельное применение одного из медиаторов (ацетилхолина или серотонина), а также морфина; затем определяли реакцию этого же нейрона на тот же медиатор, примененный сразу же после прекращения фореа морфина, т. е. на фоне действия морфина.

По полученным записям для каждого нейрона подсчитывали число импульсов в секунду в течение исследуемых периодов (фона, фореа и после фореа) и строили постстимульные гистограммы.

Всего изучено 269 нейронов в опытах с морфином. Из 269 нейронов ретикулярной формации среднего мозга на морфин реагировало 179 нейронов; 107 отвечали учащением, 72 — урежением импульсации по сравнению с фоном. Ареактивными к морфину оказались 90 нейронов. Из 179 нейронов четкие реакции на морфин наблюдались у 82 (46%). Латентный период реакций занимал 6—20 с, длительность реакции после прекращения фореа — 60—90 с.

Чувствительными к морфину были 66% всех исследованных нейронов ретикулярной формации. Ответ выражался в активации или торможении импульсной активности нейронов; активация наблюдается чаще (40%), чем торможение (26%). Эти результаты совпадают с данными литературы [Bradley P. B., Gray A., 1974; Bramwell P. J., Bradley P. B., 1974], по которым на морфин реагируют 70% нейронов ствола мозга, из них 41% — учащением ритмики, 29% — ее урежением.

Таким образом, нейроны ретикулярной формации среднего мозга обладают довольно высокой чувствительностью к морфину.

При изучении взаимоотношения морфина с ацетилхолином и серотином на уровне нейронов ретикулярной формации было установлено, что 60-секундный фореа морфина действует на импульсацию нейрона в течение 60—90 с. Следовательно, фореа медиатора, осуществляемый сразу же после прекращения фореа морфина, будет попадать в зону действия морфина.

Исследование взаимоотношений морфина с ацетилхолином и серотином на уровне отдельных нейронов ретикулярной формации среднего мозга показало следующее.

Из 105 исследованных нейронов ретикулярной формации на ацетилхолин реагировало 77, причем 56 нейронов — учащением импульсации, а 21 — ее урежением. Из этих же 105 нейронов 70 реагировало на морфин (48 реагировало учащением, 22 — урежением импульсации).

На уровне одного и того же нейрона ретикулярной формации на оба препарата (морфин и ацетилхолин) реагировало 53 из 105 нейронов.

Реакции одного и того же нейрона на морфин и ацетилхолин могут быть как сходными (в виде учащения или урежения импульсации), так и разнонаправленными (учащение импульсации на один из препаратов и урежение — на другой). Так, из 53 нейронов, реагирующих на оба препарата, однонаправленные реакции на морфин и ацетилхолин наблюдались у 32, разнонаправленные — у 21 нейрона.

Выраженность реакций нейронов на применяемые препараты была различной. Отчетливые реакции на морфин и ацетилхолин наблюдались лишь у 29 нейронов, по которым и изучали взаимоотношения морфина с ацетилхолином.

Независимо от реакции на каждый из препаратов (учащение или урежение импульсации), действие ацетилхолина на фоне морфина сохранялось неизменным у 25 из 29 нейронов. Лишь у 3 нейронов наблюдались ацетилхолиновые реакции, а у одного нейрона — усиление активности. Характерная реакция нейрона на ацетилхолин в виде учащения импульсации сохраняется и на фоне действия морфина.

Взаимоотношения морфина и серотонина изучали на 113 нейронах ретикулярной формации. Из них на серотонин реагировало 88 нейронов: 42 нейрона — учащением, а 46 — урежением импульсации.

Из этих же 113 нейронов только 77 реагировало на морфин, причем 45 нейронов реагировало учащением импульсации, 32 — ее урежением.

На уровне одного и того же нейрона ретикулярной формации на оба препарата — морфин и серотонин — реагировало 68 из 113 нейронов. Реакции одного и того же нейрона на каждый из указанных препаратов, как и в опытах с морфином и ацетилхолином, могли быть сходными или разнонаправленными. Так, из 68 нейронов однонаправленные реакции на морфин и серотонин наблюдались у 32, разнонаправленные — у 36 нейронов.

Взаимоотношения морфина и серотонина изучали на 58 нейронах ретикулярной формации с отчетливо выраженными реакциями на оба препарата. Лишь у 20 нейронов на фоне действия морфина сохранялись характерные реакции на серотонин; у 12 нейронов морфин вызывал ослабление серотониновых реакций, а у 26 полностью блокировал их.

Зависимость блокады серотониновых реакций морфином от типа исходной реакции нейрона на серотонин исследовали на 25 нейронах ретикулярной формации. Из 16 нейронов, реагирующих на серотонин учащением импульсации, у 5 нейронов на фоне действия морфина ослаблялись серотониновые реакции, у 10 — полностью отсутствовали и лишь один нейрон сохранял характерную реакцию на серотонин. Из 9 нейронов, реагирующих на серотонин урежением импульсации, на фоне действия морфина реакция на серотонин ослаблялась у одного, подавлялась у 4 и сохранялась неизменной также у 4. Следовательно, серотониновые реакции учащения импульсации блокируются или ослабляются морфином чаще (94%), чем реакция урежения (55%).

Таким образом, можно заключить, что на уровне одного и того же нейрона ретикулярной формации среднего мозга четко выраженная чувствительность к обоим препаратам — морфину и серотонину — наблюдается гораздо чаще (51% нейронов), чем к морфину и ацетилхолину (28% нейронов). Кроме того, морфин в большинстве случаев (65%) подавляет серотониновые реакции нейронов и практически не действует на ацетилхолиновые реакции (86%).

В противоположность результатам работы J. W. Stone (1973) полученные данные свидетельствуют о возможности конкурентных отношений морфина с серотонином на нейронном уровне. Кроме того, в противоположность мнению P. B. Bredly с соавт. (1974), установлены различия в отношениях морфина с серотонином и ацетилхолином. По P. B. Bredly с соавт. (1974), именно ацетилхолиновые реакции блокируются морфином в равной степени с серотониновыми реакциями (37% и 35% соответственно). Кроме того, P. B. Bredly, A. Dray (1974) отмечали, что морфин блокирует лишь ацетилхолиновые и серотониновые реакции учащения импульсации и не затрагивает тормозных реакций нейронов на эти медиаторы. Данные И. И. Анохиной и И. В. Енукидзе (1975) свидетельствуют о том, что блокада морфином серотониновых реакций бывает гораздо чаще (65%), чем ацетилхолиновых реакций (10%). В некоторых случаях и тормозные реакции нейронов на серотонин могут блокироваться морфином, хотя серотониновые реакции активации подавляются морфином гораздо чаще, чем тормозные.

Поскольку на уровне одного и того же нейрона ретикулярной формации реакции на морфин и серотонин наблюдаются гораздо чаще, чем на морфин и ацетилхолин, а также морфин в большинстве случаев подавляет серотониновые реакции и практически не затрагивает ацетилхолиновые, можно считать, что в механизме центрального действия морфина активно участвуют серотонинергические системы мозга, а роль холинергических структур менее значительна.

Морфин особенно сильно влияет на те системы мозга, в которых медиация осуществляется биогенными аминами (дофамином, норадрепалином, серотонином). Он меньше воздействует на центральные холинергические механизмы. Следует учитывать и то, что воздействие морфина на метаболизм и выделение ацетилхолина может быть опосредованным.

На
ческой
специф
казыва
1976; 2
Hitz H.
1978; S
1980; S
1982].

Фар
центр
послед
цифичес
ter J. M
атных
тивны из
[Вартан

Для
ственна
ческих
рифугир
ческим
Simon E
an D.,
неспеци
ранными

Кром
доть сл
анальгет
ции мем
на опред
ются в
зование
кая стер
том же

Опио
исчезаю
опиатов
намика
Pert C. P
Автор
вредлен
der S. H
личных

Глава девятая

ОПИАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Изменения ультраструктуры синапсов, в частности, постсинаптической мембраны, нужно изучать в связи с вопросом о рецепторах, специфических для морфина. Существование таких рецепторов доказывал ряд авторов [Pasternak G. W., Snyder S. H., Goldstein A., 1976; Norman C. J., 1977; Ronai A. Z., Berzetei I., 1977; Kosterlitz H. W., 1978; Watson S. J., Akil H., Richard C. W., Barchas J. D., 1978; Simantov R., 1978; Hendrichson C. M., Lin S., 1980; Tyers M. B., 1980; Sauger D. J., McCarthy P. S., 1981; Tallarido R. J., Cowan A., 1982].

Фармакологически опиатные рецепторы идентифицированы в центральной нервной системе более или менее убедительно лишь в последние годы, хотя первые упоминания о возможности таких специфических связей сделаны значительно раньше [Simon E. J., Hiller J. M., Edelman J., 1949; Woods C. L., 1956]. Существование опиатных рецепторов в мозге intactных животных открывает перспективы изучения эндогенного морфина или близких к нему веществ [Вартанян М. Е., Лидеман Р. Р., 1978].

Для морфобioхимических исследований рецепторов весьма существенна локализация радиоактивно меченного морфина в синаптических мембранах, выделенных методами дифференциального центрифугирования после разрушения синаптических окончаний осмотическим шоком [Pert C. B., Snyder S. H., 1973; Hiller J. M., Simon E. J., Edelman J., 1973; Terenius L., 1973; Pert C. B., Aposhian D., Snyder S. H., 1974]. Однако при этом следует учитывать неспецифические связи радиоактивно меченного морфина с мембранными структурами, которые маскируют истинные рецепторы.

Кроме того, существование опиатных рецепторов можно подтвердить следующими косвенными соображениями: в отличие от ряда анальгетиков, оказывающих диффузное действие на изменение функции мембран, морфин и другие опиаты избирательно влияют лишь на определенные рецепторные мембраны и специфически локализуются в различных областях мозга. Важным аргументом за существование специальных рецепторов для опиатов является очень высокая стереоспецифичность действия морфина и его производных. На этом же основано действие агонистов и антагонистов морфина.

Опиатные рецепторы встречаются только в нервной ткани. Они исчезают при денервации [Pert C. B., Snyder S. H., 1973]. Рецепторы опиатов не определяются у беспозвоночных. Есть определенная динамика развития опиатных рецепторов в онтогенезе [Coyle J. T., Pert C. B., 1976].

Авторадиографически выявлены особенности количественного распределения опиатных рецепторов [Kuhar M. J., Pert C. B., Snyder S. H., 1973; Pert C. B., Kuhar M. J., Snyder S. H., 1975] в различных отделах мозга у обезьян. Эти данные показывают, что де-

лостная реакция мозга на введение наркотических веществ складывается из определенной специфичности реакций различных образований и отделов мозга.

Согласно L. von Flohe, E. Friderichs (1978), опиатные рецепторы локализованы главным образом вблизи путей, проводящих болевые ощущения. Авторы также считают, что различие в спектре действия наркотических анальгетиков и эндорфинов свидетельствует о существовании более чем одного типа опиатных рецепторов. Предполагают, что опиаты реагируют с разными опиатными рецепторами, имеющими свои структурно-функциональные особенности. Данная гипотеза позволяет умозрительно отделить различные эффекты наркотических анальгетиков, в частности, анальгезию, от зависимости. Существование по крайней мере двух типов опиатных рецепторов установлено в работе J. Knoll, (1977).

Субстратная специфичность опиатных рецепторов [Pert C. B., Snyder S. H., 1973; Creese I., Snyder S. H., 1975, и др.], некоторая избирательность их распределения по различным областям мозга [Hiller J. M., Pearson J., Simon E. J., 1973; Kuhar M. J., Pert C. B., Snyder S. H., 1973], избирательность клеточной локализации [Pert C. B., Kuhar M. J., Snyder S. H., 1975] и преимущественное расположение в синаптических мембранах [Pert C. B., Snowman A. M., Snyder S. H., 1974] послужили основанием для гипотезы о том, что опиатные рецепторы специфичны для восприятия определенного вида медиаторов в мозге. Этот медиатор был назван энкефалином [Hughes J. S. et al., 1975a, b; Kosterlitz H. W., Hughes J. S., 1975]. Энкефалин может вызывать некоторые эффекты морфина, является агонистом морфина и антагонистом налоксана. Сходство в действии морфина и энкефалина на «ноцицептивные» нейроны зрительного бугра было показано R. G. Hill, C. M. Pepper (1976). Энкефалин был выделен в гладких мышцах, а затем идентифицирован в центральной нервной системе по способности конкурировать со связями, образованными с рецепторами опиатов [Terenius L., Wahlström A., 1974; Pasternak G. W., Goodman R., Snyder S. H., 1975; Davies J., Dray A., 1976].

Энкефалин является одним из пептидов морфиноподобного действия. Можно говорить об опиатной пептидоэргической системе комплексной и включающей в себя метионин-энкефалин, лейцин-энкефалин и β -эндорфин.

N. Ling, R. Burgus, R. Guillemin (1976) выделили ряд полипептидов, больших, чем энкефалин, и имеющих опиатную активность; все они содержат метионин-энкефалин. По-видимому, они являются фрагментами β -липотрофина, в молекулу которого входят и метионин-энкефалин, и лейцин-энкефалин, описанные J. Hughes с соавт (1975).

По данным литературы последних лет можно сделать вывод, что, по-видимому, опиатные рецепторы являются преимущественно рецепторами энкефалина [Pasternak G. W. et al., 1975; Hughes J. et al., 1975; Terenius L., Wahlström A., 1975; Hill R. G., Pepper C. M., 1976].

При более детальном разделении опиатных рецепторов одни из них служат местом связей преимущественно с морфином или палоксаном, а другие — с энкефалином [Kosterlitz H. W., 1978].

Однако D. Welsch, V. Holtt, A. Herz (1977) считают, что ни введение морфина, ни развитие абстинентного синдрома не вызывают изменений в содержании энкефалина.

В настоящее время роль эндорфинов в механизмах анальгезии и их взаимосвязь с опиатными рецепторами продолжают изучаться [Browke R. G., Segal D. S., 1980; Suzne T., Jessell T., 1980; Chreitia M., Seideh N. G., Scherron H., 1981; Brady L. S., Holtzman S. G., 1982].

Выявленное фармакологически и биохимически существование рецепторов опиатов можно сопоставить, вероятно, с обнаруженными нами при электронной микроскопии избирательными изменениями некоторых синапсов при хронической и острой морфинной интоксикации.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ, ФИЗИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ И АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА

Одним из наиболее опасных и тяжелых осложнений морфинизма является непреодолимая тяга к нему, которая складывается из психической и физической зависимости.

У человека симптомы физической зависимости неразрывно связаны с психической зависимостью. У животных более выражена физическая зависимость. Конечно, изменения поведения животного, по которому судят о развитии зависимости, включают в себя элементы и психической, и физической зависимости. В связи с этим по отношению к экспериментальным животным даже употребляют термин «поведенческая зависимость» [Collier H. O. J., 1972].

Для изучения злоупотребления лекарственными средствами наркоманию моделируют на животных. Основой такого моделирования служит воспроизведение физической и психической зависимости.

В основе развития толерантности и физической зависимости лежат одни и те же механизмы [Grumbach L., Shelofsky M., Boston J. E., 1974].

Однако возможно, что механизмы развития физической зависимости и механизмы, опосредующие видимую выраженность этой зависимости, не идентичны. Это особенно важно учитывать в экспериментах с воздействием различных фармакологических веществ на развитие физической зависимости.

Зависимость (и, следовательно, абстинентный синдром) прямо соотносится с дозами, длительностью введения и интервалами между инъекциями [Bläsing J. et al., 1973]. Чем выше доза, короче интервал и продолжительнее срок введения наркотика, тем сильнее выражена физическая зависимость.

Физическая зависимость от морфина развивается сравнительно быстро. В экспериментах на крысах, например, было показано, что физическая зависимость после имплантации под кожу таблеток морфина резко нарастает к 12 ч и достигает максимума к 48 ч [Grumbach L., Shelofsky M., Boston J. E., 1974], хотя, по данным других авторов, у крыс абстинентный синдром возникает при введении морфина не менее чем в течение 3 дней. В частности, у собак можно вызвать физическую зависимость однократным внутривенным введением морфина в дозе 0,1 мг/кг, которая проявляется абстинентным синдромом после введения палоксана [Jakob J. J., 1974].

На развитие зависимости и толерантности существенно влияет интервал между введениями морфина. В частности, 3-недельный интервал между введениями заметно затрудняет развитие толерантности [Kayan S., Mitchell C. L., 1974].

В. Е. Mushlin, R. Crell, J. Cochlin (1976) предложили выделить «быстро развивающуюся толерантность» при введении морфина через 1, 2 или 3 дня и «длительно развивающуюся толерантность», которая формируется тогда, когда вторую инъекцию наркотика делают

спустя 10, 14 или 21 день после первой. Седьмой день является как бы границей между ними, и введение морфина через 7 дней дает незначительный эффект. Авторы предполагают и два различных механизма для «краткосрочной» и «длительной» толерантности, хотя первая инъекция включает одновременно оба механизма.

Степень развития толерантности при введении морфина с различными интервалами зависит от временных параметров метаболических нарушений. Например, включение тиамина- ^{14}C в кору полушарий большого мозга, мозжечка и других образований через 3 дня после введения морфина резко возрастает и уменьшается через 7 дней [Misra A. L., Vadlamini N. L., Pontani R. B., 1977].

Дозы, пригодные для формирования толерантности, в 3—4 раза больше доз, вызывающих анальгезию. Однако дальнейшее увеличение дозы морфина не ускоряет развития толерантности [Huidobro F., Huidobro-Toro J. P., Way E. L., 1976]. Описано развитие физической зависимости при хроническом введении малых доз морфина [Kosersky D. S. et al., 1980].

При изучении механизмов толерантности следует учитывать что наряду с толерантностью, вызванной самим веществом (в данном случае морфином), у животного условнорефлекторно развивается «начальная поведенческая толерантность», а затем «хроническая поведенческая толерантность». В экспериментах с некоторыми тестами развитие поведенческой толерантности имеет особенно важное значение [Kayan S., Ferguson R. K., Mitchell C. L., 1973, и др.].

D. M. Katz, U. Steinberg (1970) обнаружили, что угнетающее действие морфина зависит от условий содержания животного: оно сильнее выражено у крыс, живших в общей клетке, чем у крыс, содержащихся по отдельности.

Существует даже условнорефлекторная теория развития толерантности [Siegel S., 1976], основанная на идеях И. П. Павлова. S. Siegel (1976) отмечает, что крысы с отчетливой толерантностью к морфину теряли ее при резкой смене обстановки. Для развития толерантности требовалось сочетание повторений обстановочного эффекта и воздействия вещества.

Какие же биохимические изменения сопутствуют развитию физической зависимости?

D. H. Clouet (1975) видит биохимические основы толерантности и физической зависимости от наркотических анальгетиков в нарушениях синтеза РНК и протеинов в центральной нервной системе. Он подчеркивает решающее значение изменений синтеза и метаболизма белков и биогенных аминов в развитии физической зависимости, а также нарушений структуры наркотических рецепторов мозга [Kaufman I. I., Koski W. S., 1975]. Изменение синтеза белков и РНК при морфинной интоксикации отметили также T. R. Castles, S. Campbell, R. Gouge, C. C. Lee (1972), V. J. H. Hoop и соотр. (1981) и др. Э. К. Комолова (1974) показала, что при хроническом введении морфина в мозг снижалось содержание АМФ, АДФ и АТФ.

Существенную роль в развитии толерантности и физической зависимости играет ион кальция, что показали R. A. Harris, H. H. Loh,

Е. L. Way (1976), W. K. Schmidt, E. L. Way (1980). Нарушение транспорта этого иона через мембраны нервных клеток играет заметную роль в синаптической передаче и влияет на обмен гуанозин-3,5'-монофосфата, который усиливается при остром и заметно снижается при хроническом введении морфина [Askew W. E., Charalampous K. D., 1976]. В последующем I. S. Sanghvi, S. Gershon (1977) подтвердили существенное значение нарушений внутриклеточного содержания и механизмов выделения иона кальция в развитии толерантности и зависимости.

В многочисленных работах подчеркивается, что толерантность и физическая зависимость обусловлены влиянием морфина на метаболизм норадреналина, дофамина и серотонина.

На существенную роль норадреналина указывают J. Pozuelo, F. W. L. Kerr (1972), S. D. Glick, B. Zimmerberg, A. D. Charap (1973), Davis W. M., M. Smith (1973), H. Montel, K. Starke, H. D. Taube (1975) и др.

Ряд авторов поддерживают мнение о большой роли серотонина в развитии толерантности и физической зависимости [Cheney D. L., Goldstein A., 1971; Algeri S., Costa E., 1974; Schechter P. G. et al., 1972; Yarbrough G. G. et al., 1972, 1973; Contreras E. et al., 1980].

Данные о том, что физическая зависимость от морфина формируется вследствие торможения синаптической передачи в дофаминергических системах полосатого тела (особенно хвостатого ядра), получены в экспериментах S. D. Glick, R. S. Cox, A. M. Crane (1975). По-видимому, в некоторых симптомах нарушения поведения, сопровождающих развитие физической зависимости, также играют роль нейроны миндаловидной и гиппокампа [Chou D. T., Wang S. C., 1977].

Крысы, у которых образовалась зависимость от морфина, были более чувствительны к веществам, воздействующим на дофаминовые рецепторы [Puri S. K. et al., 1971; Gianutos G. et al., 1974]. S. D. Iversen, E. M. Joyce (1977) считают, что хроническое применение морфина приводит к постепенной гиперсенситизации постсинаптических дофаминовых рецепторов, особенно в образованиях среднего мозга и лимбической системы.

Развитие толерантности и физической зависимости может быть связано с качественными перестройками морфинных рецепторов [Pert C. B., Pasternak G. W., Snyder S. H., 1973; Klee W. A., Streathy R. A., 1974].

Некоторые авторы считают, что холинергические механизмы играют важную роль в развитии зависимости от наркотика и толерантности к нему [Sherman A. D., Gebhart G. F., 1974; Frederickson R. C. A., Pinsky C., 1975, и др.]. W. B. Stavinoha, E. Hosoya, Y. Maruyama, A. T. Modak (1977) обнаружили, что при имплантации таблеток морфина через 3 дня надало содержание ацетилхолина почти во всех структурах головного мозга и особенно в среднем мозге, коре полушарий большого мозга и полосатом теле. Уменьшение количества ацетилхолина некоторые авторы связывают с заметным увеличением его высвобождения при развитии толерантности к морфину.

Как отмечает И. П. Анохина (1978), основные симптомы, течение и осложнения алкоголизма и наркоманий, вызванных препаратами различной химической природы, весьма сходны.

Несомненно, что каждое наркотическое вещество, обладая специфическими фармакологическими свойствами, вносит свои симптомы и особенности в общую клиническую картину наркотической зависимости, ее течение, темп развития и т. д.

Однако однотипность формирования многих проявлений алкоголизма и наркоманий, взаимозаменяемость алкоголя и некоторых наркотических веществ, отсутствие абстинентного синдрома при замене одного из них другими, широкое распространение полинаркоманий свидетельствуют о существовании общих звеньев в механизме их действия. Можно предполагать, что именно эти общие звенья имеют непосредственное отношение к патогенезу наркотической зависимости.

Несомненно, что при изучении патогенеза алкоголизма и наркоманий основное внимание нужно уделить механизмам формирования зависимости [Cicco T. J. et al., 1982]. Значительную роль в регуляции психических функций, эмоциональных состояний и влечений отводят нейромедиаторам центральной нервной системы, в первую очередь катехоламинам.

В экспериментальных исследованиях адекватной является модель с выработкой зависимости морфином и регистрацией самовведений морфина животными, разработанная сотрудниками ВНИИ общей и судебной психиатрии им. В. П. Сербского Н. К. Барковым, Л. А. Сурковой и И. Б. Федоровой (1979).

Опыты проводились на беспородных крысах-самцах массой в среднем 150—170 г в начале опыта. Животным, содержащимся на стандартной диете (со свободным доступом к пище и воде в течение суток), 5 дней в неделю внутримышечно вводили морфин в возрастающих дозах; начинали с дозы 5 мг/кг (0,25% раствор; объем вводимого раствора 2 мл/кг). Каждый следующий день дозу увеличивали на 5 мг/кг (объем вводимого раствора сохранялся равным 2 мл/кг). Таким образом, доза морфина достигала к концу 1-й, 2-й, 3-й, 4-й недели соответственно 25; 50; 75; 100 мг/кг; в 5-ю неделю 100 мг/кг вводили каждый день. В начале 6-й недели животных лишали свободного доступа к воде в виварии; крысы могли пить только в экспериментальных клетках на протяжении 3 ч эксперимента. Животные получали свободный доступ к воде и 5% раствору морфина в одинаковых мерных поилках. В течение 6—9-й недели животные потребляли преимущественно воду. Морфин имеет горький вкус, поэтому на 10-й неделе к воде и раствору морфина добавили одинаковые количества глюкозы; таким образом, в одной поилке содержался раствор глюкозы (1,3%), а в другом — раствор глюкозы (1,3%) с раствором морфина (5%). Уже в первый день 10-й недели определялась склонность к потреблению раствора морфина, а к концу 12-й недели поведение всех животных стабилизировалось: они потребляли раствор морфина в количестве 30,5 (24,2—36,8) мл, а раствор глюкозы — в количестве 13,6 (6,3—20,9) мл, т. е. потребление мор-

фина было в 2,6 (1,4—3,3) раза большим (табл. 4). В течение последующей недели объем потребляемых растворов оставался неизменным.

Таблица 4. Потребление воды, растворов глюкозы и морфина с глюкозой

Неделя	Первая группа		Вторая группа	
	вода/глюкоза	морфин/глюкоза	вода/глюкоза	морфин/глюкоза
6-я	18,4±3,7	1,6±0,7	15,1±4,4	1,1±0,7
7-я	23,6±2,2	2,4±0,8		
8-я	18,4±4,2	5,3±2,3		
9-я	25,7±0,3	4,9±2,1		
10-я	20,0±6,7*	24,4±5,1*		
11-я	11,8±4,1*	41,9±7,6*		
12-я	13,6±2,3*	30,5±2,0*	16,1±0,5*	31,5±1,3*
	(6,3—20,9)	(24,2—36,8)	(12,6—19,6)	(27,3—35,7)

* С 10-й недели в поилки добавляли глюкозу.

Так же развивалось предпочтительное потребление морфина во второй группе крыс, опыт с которой проводился параллельно.

С увеличением количества вводимого морфина крысы становились агрессивными и у них развивались стереотипные движения. Агрессивность была особенно выраженной в период «абстиненции» (в утренние часы, до введения ежедневной дозы морфина, перед помещением животных в клетки с поилками), а стереотипия, внешне сходная с фенаминовой, — после введения морфина. Стереотипные движения появлялись уже на 3-й день введения (т. е. при дозе морфина 15 мг/кг), к концу первой недели они наблюдались у 80%, а на 8-й день (доза морфина 40 мг/кг) — у всех животных.

Причины и механизмы развития зависимости от наркотических анальгетиков нельзя рассматривать в отрыве от толерантности к морфину, т. е. необходимости постоянного (и довольно быстрого) увеличения дозы морфина для получения эффекта. В эксперименте довести смертельную дозу. ЛД₁₀₀ для контрольных животных без труда переносятся экспериментальными и может быть увеличена по мере дальнейшего привыкания к морфину.

В экспериментах на крысах, проводимых в ВНИИ общей и судебной психиатрии им. В. П. Сербского, И. П. Апохина с сотр. (1979) изучали влияние алкоголя, морфина и барбитала на концентрацию в различных отделах мозга (кора, гиппокамп, полосатое тело, гипоталамус, средний мозг) катехоламинов — норадреналина и дофамина и основных продуктов их распада — норметанефрина и ГВК. Исследования проводились при однократном введении указанных веществ при длительном их применении и развитии наркотической зависимости, а также в период абстинентного синдрома.

Через 1 ч после однократного введения морфина обнаруживалось значительное снижение концентрации норадреналина и дофамина в гипоталамусе и среднем мозге. В полосатом теле на фоне введения морфина изменения уровня норадреналина были незначительными, а концентрация дофамина увеличивалась. В гиппокампе после введения морфина уровень катехоламинов практически не изменялся, а содержание дофамина значительно снижалось. В коре головного мозга через час после введения морфина также снижался уровень норадреналина и дофамина.

Таким образом, даже однократное введение морфина существенно влияет на катехоламиную систему.

Как видно из приведенных данных, в гипоталамусе и среднем мозге морфин снижал уровень норадреналина и дофамина. Вместе с тем односторонние изменения уровня катехоламинов могут быть вызваны различными причинами. Для уточнения механизмов этих изменений в указанных отделах мозга изучали концентрацию продуктов распада катехоламинов — норметанефрина и ГВК.

В среднем мозге и гипоталамусе введение морфина сопровождалось повышением уровня норметанефрина, что свидетельствует об усилении высвобождения и разрушения норадреналина. Это повышение было больше в среднем мозге.

Изучение содержания продукта распада дофамина ГВК показало отсутствие изменений в среднем мозге и повышение концентрации в гипоталамусе на фоне морфина. В полосатом теле изменения уровня ГВК также оказались неоднородными.

Можно думать, что морфин усиливает высвобождение и соответственно разрушение норадреналина в среднем мозге и гипоталамусе, а в гипоталамусе также усиливает высвобождение и распад дофамина.

При хроническом введении морфина и развитии влечения к нему обращает на себя внимание большая или меньшая нормализация уровня норадреналина в среднем мозге и гипоталамусе.

При морфинной зависимости содержание норадреналина в этих отделах мозга соответствовало контролю. Это свидетельствует о том, что при хроническом использовании наркотиков включаются компенсаторные механизмы в виде усиления синтеза катехоламинов, что несколько уравнивает концентрацию норадреналина. Содержание дофамина и при хроническом введении морфина остается низким, что говорит в пользу предположения об усиленном его переходе в норадреналин.

Эти предположения подтверждаются изменениями концентрации катехоламинов на высоте абстинентного синдрома при внезапном прекращении хронического введения морфина; в среднем мозге значительно увеличивается концентрация дофамина и норадреналина. При морфинной абстиненции уровень катехоламинов в гипоталамусе почти не изменяется, что вполне коррелирует с отмеченными выше особенностями его эффекта при однократном введении.

Эти результаты еще раз показывают, что при хроническом введении морфина в указанных областях мозга наряду с усилением вы-

свобождения и распада норадреналина ускоряется синтез катехоламинов. При лишении морфина распад норадреналина нормализуется, а синтез остается ускоренным, что приводит к возрастанию уровня его предшественников, в том числе дофамина. Купирование абстиненции морфином возвращает катехоламиную систему указанных отделов мозга к состоянию, свойственному наркомании, а именно снижает концентрацию дофамина и норадреналина в результате успешного высвобождения и разрушения норадреналина.

Таким образом, изучение нейрохимических аспектов центрального механизма действия морфина показывает его влияние на катехоламиную систему мозга.

Необходимо, однако, помнить чрезвычайно важную физиологическую роль этих образований — здесь расположена активизирующая система мозга, эти отделы участвуют в регуляции эмоционального состояния, мотиваций, некоторых видов психической деятельности и т. д. Нарушение процессов нейромедиации в этих структурах, несомненно, может привести к патологии эмоциональной сферы, влечений и поведения.

Изучение влияния морфина на обмен катехоламинов в этих отделах мозга и сопоставление его с клиникой наркоманий позволяют не только думать о том, что общие черты различных наркоманий могут быть связаны с описанными сдвигами, но и предполагать значительную их роль в патогенезе наркотической зависимости от различных веществ.

Так, эффект первых приемов наркотических препаратов распадается на две стадии — возбуждения, эйфории и тормозную, депрессивную, или сонную. Это можно объяснить именно усиленным высвобождением норадреналина в соответствующих структурах мозга, что вызывает их возбуждение. Однако затем происходят разрушение норадреналина, падение его концентрации, что, очевидно, в значительной мере определяет вторую стадию действия препарата. При регулярном приеме наркотических веществ концентрация норадреналина постоянно снижена, что нарушает деятельность центральной нервной системы с рядом неприятных субъективных ощущений в виде эмоционального и психического дискомфорта, падения общего тонуса, работоспособности и т. д.

Прием наркотика на этом фоне вызывает выброс имеющегося в запасах норадреналина, что на короткое время улучшает состояние больного. На этой стадии зависимости отмечается не только субъективное улучшение состояния на фоне действия алкоголя или наркотика, но и объективное улучшение по данным различных тестов и т. д.

Однако вслед за выбросом норадреналина и временной нормализацией функций соответствующих структур мозга уровень нейромедиатора снижается еще больше и ухудшается субъективное состояние, что опять временно может купироваться приемом наркотика. Так формируется порочный круг, который может лежать в основе синдрома психической зависимости. Со временем, с включением компенсаторных систем, требуются все большие дозы препарата для

достижения соответствующего эффекта. Продолжение приема наркотика ведет к усилению синтеза катехоламинов, что несколько уравновешивает их постоянный расход. Однако лишение наркотика на этом этапе уже ведет к значительному увеличению содержания в ряде отделов центральной нервной системы предшественников норадреналина, в том числе дофамина. Такое повышение уровня дофамина в гипоталамусе и среднем мозге, а также в стрии-паллидарной системе, согласно современным представлениям, вызывает резкие вегетативные дисфункции, тремор, дисфорию и может служить основой психоза.

Многие проявления абстинентного синдрома можно объяснить дисбалансом катехоламинов в центральной нервной системе, который сопровождается, конечно, изменением функций и других нейрхимических систем мозга.

Таким образом, при длительном использовании морфина в катехоламиновой системе ряда отделов мозга формируются изменения способные стать основой синдрома физической зависимости.

Однако наряду с общими чертами физической зависимости и абстинентного синдрома при различных типах наркоманий каждый препарат добавляет в клиническую картину соответственно своим индивидуальным или групповым свойствам характерные симптомы. Изменения поведения при морфинной интоксикации продолжают исследовать [Byrd L. D., 1982; Snell D., Harris R. A., 1982; S. J. Dworkin, Branch M. N., 1982].

Абстинентный синдром неразрывно связан с зависимостью от наркотика. Максимальная выраженность абстинентного синдрома у экспериментальных животных наблюдается через 3 дня после введения налоксана [Stavinoha W. B., Hosoya E., Maruyama J., Modak A. M., 1977].

Синдром морфинной абстиненции имеет целый комплекс клинических проявлений: учащение дыхания и сердечных сокращений, повышение артериального давления, температуры тела, основного обмена, сахара крови, расширение зрачков, дрожание конечностей, нарушения сна и т. д.

Лишение морфина и, таким образом, устранение тормозного эффекта морфина вызывает возбуждение определенных систем нейронов. Например, вызванная морфином депрессия стибательных и перекрестных разгибательных рефлексов у спинальных собак трансформируется в гиперрефлексию [Wikler A., Carter R. L., 1963], снижение артериального давления переходит в его повышение, мiosis сменяется мидриазом и т. д. [Wikler A. et al., 1953; Martin W. R., Eades C. G., 1961, 1964].

У экспериментальных животных абстиненция определяется по присутствию и выраженности следующих основных симптомов: ориентировочная реакция, вздрагивание, убегающие, стучащие зубами, «мокрое собачье отряхивание», подергивание мышц, судороги; другие, менее четко выявляемые симптомы: опущение век, насморк, ненормальные позы, нистагм, слюнотечение, понос, поблдение ушей и т. д.

По А. Wikler (1967), первичными характерными для крыс признаками абстинентного синдрома, свидетельствующего о формировании зависимости от морфина, является отряхивание, напоминающее собачье отряхивание от воды. Кроме того, наблюдаются повышенная двигательная активность, гипертермия, похудание, уменьшение потребления воды, учащение дефекации и мочеотделения, усиление агрессивности. Вторичный синдром выражается в быстром увеличении массы тела животного, повышении температуры, возрастании потребления воды и том же симптоме «мокрой собаки». Однако вторичный синдром выражен слабо.

В экспериментах выраженность абстинентного синдрома в значительной мере зависит от доз морфина и налоксана [Way E. L. et al., 1969; Kosersky D. S. et al., 1974; Jacob J. J., Michand G. M., 1974; Smits S. E., 1975].

Роль различных образований мозга в формировании абстинентного синдрома изучал ряд авторов [Wikler A. et al., 1952; Foltz E. L., White L. E., 1959; Martin W. R., Eades C. G., 1964; Kerr W. L., Pozuelo G., 1971; Herz A. et al., 1972; Wei E., Loh H. H., Way E. L., 1973; Tseng L. F., Menon M. K., Loh H. H., 1975; Devoskin L. P. et al., 1980; Crilly D. M. et al., 1981]. Основной вывод из этих работ заключается в том, что разные симптомы абстиненции возникают при участии различных образований и систем мозга. Например, показано, что перерезка связей между полосатым телом и зрительным бугром снимает движение челюсти, но не влияет на «мокрое отряхивание» и т. д. [Wei E. et al., 1973].

Laschka R., Teschemacher H. J., Schubert P., Herz A. (1975) показали, что структуры мозга, расположенные в передних отделах ромбовидной ямки и, возможно, вблизи каудальной части сильвиева водопровода, являются наиболее важными участками, определяющими симптомы лишения у зависимых от морфина крыс. E. Wei, H. H. Loh, E. Way (1973) подчеркивают роль медиальных отделов зрительного бугра и среднего мозга.

Развитие абстинентного синдрома объясняют в первую очередь нарушением метаболизма медиаторов.

Особенно большое значение придается изменению обмена ацетилхолина при лишении морфина [Frederickson R. C. A., Pinsky C., 1975; Davies J., 1976, и др.], хотя данные авторов весьма противоречивы и не создают единой, убедительной картины.

K. Jhamandes с соавт. (1970) связывают развитие синдрома абстиненции с избыточным выделением ацетилхолина в синапсах мозга. Действительно, при абстиненции концентрация ацетилхолина увеличивается, достигая максимума через 39—46 ч после последнего введения [Large W. A., Milton A. S., 1970]. Другие авторы считают, что при развитии абстинентного синдрома в результате введения налоксана при хроническом применении морфина сначала уменьшается высвобождение ацетилхолина, а потом оно надолго усиливается [Labrecque G., Domino E. F., 1974].

Следует упомянуть о работе А. А. Waterfield, H. W. Kosterlitz (1975), которые показали, что налоксан, так же как и другие ан-

антагонисты морфина, повышает выделение ацетилхолина, вызванное стимуляцией нерва. Эти данные получены на периферических перифериях. Аналогичный эффект отмечен при введении налоксана intact животным, увеличивающего выделение ацетилхолина в коре полушарий большого мозга, вызванное электрической стимуляцией медиальных отделов зрительного бугра или ретикулярной формации [Jhamandas K., Sutak M., 1976].

Усиление образования ацетилхолина в коре полушарий большого мозга при развитии абстинентного синдрома, вызванном введением налоксана, было также показано K. Jhamandas, M. Sutak (1974), G. Labrecque, E. F. Domino (1974), W. J. Mullin, J. W. Phillis (1974) и др.

Выраженность некоторых признаков абстинентного синдрома, вызванного антагонистами морфина, уменьшается предварительным введением антагонистов ацетилхолина [Jhamandas K., Dickinson G., 1975].

При абстинентном синдроме, так же как и при однократном введении, влияние морфина на обмен ацетилхолина в различных образованиях мозга имеет особенности.

Абстинентный синдром, который вызывали локальной аппликацией налоксана у морфинозависимых крыс, развивался при введении антагониста морфина в зрительный бугор, но не был выражен при его введении в кору полушарий большого мозга, гиппокамп, гипоталамус, стволые образования.

В обобщающей работе R. C. A. Frederickson, C. Pinsky (1975) указывают, что этот вопрос весьма сложный и при развитии абстинентного синдрома, вероятно, холинергические функции мозга приходят в беспорядок, а не становятся избыточными или недостаточными.

Имеются данные также о том, что ацетилхолин вторично вовлекается в механизмы развития физической зависимости и абстинентного синдрома [Bhargava H. N., Way E. L., 1972].

Многие авторы придают большое значение в развитии абстинентного синдрома катехоламинам, хотя это мнение далеко не единодушное, а данные разных исследователей весьма противоречивы. В частности, одни отводят катехоламинам (в первую очередь дофамину и норэпинефрину) основную роль в осуществлении абстинентного синдрома, другие, наоборот, считают, что катехоламины препятствуют развитию абстинентного синдрома и, наконец, вообще не играют существенной роли в синдроме абстиненции. A. Herz, J. Bläsing, E. Papeschi (1974), J. Bläsing, R. Papeschi, A. Herz (1974) изучали влияние на выраженность абстиненции веществ, повышающих активность дофамина инорадреналина (апоморфин и дезипрамин) и, наоборот, тормозящих синтез катехоламинов (тирозин-гидроксилаза и дофамин-β-гидроксилаза). Эти авторы убедительно доказали, что катехоламинергические системы мозга, прежде всегонорадреналергические, определяют выраженность синдрома морфинной абстиненции. Они подчеркнули, что тяжесть зависящего от дозы «доминирующего» симптома абстиненции может снижать другие

проявления абстиненции. Наоборот, уменьшение «доминирующего» симптома приводит к выявлению ряда других симптомов.

J. W. Halliwell, R. Kumar (1977), сочетая разрушение черной субстанции и введение морфина, делают вывод, что развитие абстинентного синдрома зависит от повышения чувствительности дофаминергических рецепторов.

Как свидетельствуют данные, полученные сотрудником ВНИИ общей и судебной психиатрии им. В. П. Сербского И. П. Анохиной (1978), при хроническом введении морфина и развитии влечения к нему, так же как и при длительном применении алкоголя, уровень норадреналина в среднем мозге и гипоталамусе более или менее нормализуется.

При морфинной зависимости содержание норадреналина в этих отделах мозга было на уровне контроля. По аналогии с действием алкоголя можно думать, что при хроническом использовании наркотиков также включаются компенсаторные механизмы в виде усиления синтеза катехоламинов, что несколько уравнивает концентрацию норадреналина.

Вещества, тормозящие обмен адренергических веществ, препятствуют развитию абстинентного синдрома [Cicero T. J., Mauser E. R., Bell R. D., 1974].

H. O. Collier, D. J. Francis (1975) опубликовали данные о том, что абстинентный синдром связан с повышением циклической АМФ.

T. E. Burks, H. Dafny (1977) считают, что налоксан блокирует эндогенные морфиноподобные соединения (эндорфины), вызывая тем самым абстинентный синдром.

Изменениям в системе гамма-аминомасляной кислоты и циклических нуклеотидов при абстинентном синдроме посвящен обзор И. А. Сытинского (1982).

Выраженность синдрома абстиненции зависит не только от изменения функции синапсов и метаболизма медиаторов. В этих процессах участвует и ряд других, казалось бы, приходящих моментов, которые нарушают функциональное состояние нервных клеток, например, изменение обстановки, актуальное как для человека, так и для экспериментальных животных. В обычной обстановке абстинентный синдром тяжелее, помещение животного в новую обстановку несколько уменьшает его выраженность. Не только тяжесть, но и симптоматика абстинентного синдрома связана со скоростью его развития, глубиной зависимости и т. д. При сильной зависимости и большой дозе антагониста, вызывающего абстинентный синдром, его симптоматика заметно отличалась от таковой при более постепенном введении меньших доз антагониста.

Таким образом, пока нет единой удовлетворительной теории, объясняющей механизмы развития физической зависимости и толерантности при введении наркотиков, а также абстинентного синдрома. Каждая из существующих гипотез опирается на определенные факты, и они могут стать основой для дальнейшего изучения патогенетических закономерностей развития наркомании.

ЛЕЧЕНИЕ МОРФИННОЙ НАРКОМАНИИ

Медицинская помощь больным морфинной наркоманией, как впрочем, и другими формами наркомании, осуществляется в нашей стране амбулаторными и стационарными подразделениями специализированной наркологической службы, построенной по территориальному признаку.

В основе специализированной помощи лежат принципы наиболее раннего и полного выявления и лечения больных наркоманиями. индивидуализированный подход с учетом особенностей личности больного и течения его заболевания; соблюдение преемственности стационарного и амбулаторного лечения, его этапности в зависимости от состояния больного, единство медикаментозного, психотерапевтического и восстановительного лечения.

Советская наркологическая служба ставит конечной целью лечения больных наркоманией полный отказ от наркотических средств, а не замену тяжелой формы наркомании более легкой ее разновидностью. В отечественной наркологической практике не используют замещающую терапию, как в других странах (например, героиновою наркоманию лечат методоном, вследствие чего у больных формируется зависимость от методона).

Единство терапевтического подхода к больным наркоманиями обеспечивается приказом Министерства здравоохранения СССР № 388 от 19. 04. 78 г. «Об утверждении обязательных минимальных курсов лечения больных наркоманиями и токсикоманиями».

В соответствии с этим приказом больных наркоманиями обязательно госпитализируют в специализированное отделение. Госпитализации подлежат все первично выявленные больные наркоманией и токсикоманией, а также больные, повторно начинающие лечение от наркомании [Бабаян Э. А., 1979].

Госпитализация обеспечивает изоляцию больных и исключает получение наркотических веществ. В специализированном отделении организовано дифференцированное содержание больных, например, разделяют первично и повторно поступивших больных, изолируют больных с антисоциальными установками или совершивших правонарушения, выделяют соматически отягощенных лиц. Это позволяет создать однородные терапевтические группы больных и шире использовать не только индивидуальную, но и групповую социальную и психотерапию.

Введение морфина в немедицинских целях может обусловить острую (отравление морфином) или хроническую интоксикацию (морфинная наркомания).

Опыт свидетельствует о том, что больные морфинной наркоманией редко допускают передозировку морфина, приводящую к острой интоксикации. Такие состояния у больных морфинной наркоман-

неей чаще бывают при возобновлении его приема в ранее достигну-
тых высоких дозах после длительного перерыва.

Значительно выше вероятность острой интоксикации морфином на начальном этапе приема наркотика, когда больной не знает реак-
ции своего организма на ту или иную дозу. Несмотря на значи-
тельную редкость в наркологической практике случаев острой мор-
финной интоксикации, у больных морфинной наркоманией, необхо-
димо уметь ликвидировать это угрожающее жизни больного
состояние. Минимальной смертельной дозой для взрослого человека
является при парентеральном введении 0,1—0,2 г; внутрь — около
0,4 г.

Острая интоксикация в зависимости от способа введения может
развиться немедленно или спустя 20—60 мин.

При острой интоксикации морфином возбуждение сменяется уг-
нетением, коматозным состоянием. Скорость и интенсивность остро-
го отравления морфином зависят от его дозы и способа введения;
при внутривенном введении все симптомы отравления развиваются
наиболее быстро, что требует экстренной помощи больному.

Начальный этап острой интоксикации морфином сопровождается
нарастающим возбуждением. Больные становятся веселыми, смеются
подвижны, эйфоричны, многоречивы, испытывают чувство жара во
всем теле, отмечают нарастающую сухость во рту; кожа краснеет.
Возбуждение вскоре сменяется общей слабостью, вялостью. Больные
испытывают головокружение, жалуются на головную боль, шум и
звон в ушах. У них отмечают частые позывы на мочеиспускание,
нарастает потливость. Слабость резко усиливается, сменяется нара-
стающей сонливостью, переходящей в бессознательное состояние с
резким сужением зрачков. Нередко возникают общие судороги.
Углубление комы может привести к нарушению дыхания по типу
Чейна — Стокса. Кожа и слизистые оболочки приобретают цианотич-
ную окраску. Снижается температура тела. Суженные до этого зрач-
ки могут расшириться. Дальнейшее углубление расстройства дыха-
ния может сопровождаться сердечно-сосудистой недостаточностью.
В далеко зашедших случаях на фоне глубокой комы прекращаются
дыхание и сердечная деятельность.

При более легкой острой интоксикации морфином, а также при
своевременной медицинской помощи коматозное состояние переходит
в сон, который продолжается 24—36 ч. После пробуждения больные
испытывают резкую общую слабость, головную боль и головокруже-
ние. Нередко у них отмечают рвота, иногда повторная, длительные
запоры.

Оказывая неотложную помощь при острой морфинной интокси-
кации, учитывают фармакологические особенности морфина и сим-
птоматику отравления.

Поскольку введенный в организм морфин выделяется слизистой
оболочкой желудка и повторно всасывается, одним из первых меро-
приятий неотложной терапии являются повторные промывания же-
лудка. В теплую воду для промывания добавляют активированный
уголь или перманганат калия (в соотношении 1:1000—1:5000) или

0,5% раствор тамина¹. Дают солевое слабительное (сульфат натрия), делают повторные очистительные клизмы.

Антагонистом морфина является налорфин (анторфин). Наряду с промыванием желудка парентерально вводят 1—3 мл 0,5% раствора налорфина, а при его отсутствии вводят подкожно 1 мл 0,1% раствора атропина. В зависимости от тяжести состояния налорфин или атропин можно ввести повторно через 10—15 мин. Температура тела снижается, поэтому необходимо согревание больного, обкладывание его грелками; на голову кладут пузырь со льдом. При нарушении дыхания целесообразно очистить дыхательные пути от рвотных масс и слизи, постоянно и длительно проводить искусственную вентиляцию легких, давать кислород. При угнетении дыхательного центра и снижении артериального давления больному вводят подкожно лобелин, используют форсированный диурез, проводят ощелачивание плазмы крови дробным введением свежеприготовленного 4% раствора гидрокарбоната натрия. Можно сделать небольшое кровопускание (250—300 мл) с последующим введением внутривенно капельно изотонического раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы. При анурии осторожно катетеризируют мочевой пузырь. Для профилактики осложнений назначают антибиотики, витамины С и группы В, внутривенное введение 10—20 мл 1% раствора глутаминовой кислоты. При улучшении состояния больному дают крепкого чая, кофе. Следует избегать средств, способных вызвать или усилить рвоту.

Своевременное купирование острой морфинной интоксикации, как правило, обеспечивает благоприятный прогноз комы. Однако, как отмечает И. В. Стрельчук (1956), иногда больные умирают после ликвидации коматозного состояния, когда их уже считают избежавшими непосредственной опасности. Причиной смерти чаще всего становится повторный коллапс, обусловленный отеком легких. Возможны и различные осложнения (потеря зрения, речи, параличи) развивающиеся уже после ликвидации коматозного состояния.

В связи с этим после купирования коматозного состояния больной некоторое время должен оставаться под врачебным наблюдением и только при отсутствии каких-либо последствий или осложнений острого отравления подлежит выписке из стационара.

Лечение больных морфинной наркоманией в соответствии с отечественной традицией и нормативными актами Министерства здравоохранения СССР разделяется на 3 этапа: ликвидация абстинентного синдрома, курс активного лечения и длительная поддерживающая, противорецидивная и восстановительная терапия в перпостановления и закрепления терапевтической ремиссии.

Каждому этапу лечения больных наркоманией присуще свое соотношение медикаментозных, психотерапевтических и социально-реа-

¹ С некоторыми алкалоидами (морфин, кокаин и др.) таин образует нестойкие соединения, поэтому их необходимо тщательно удалить из желудка при промывании.

билитационных мероприятий и достижение конкретных целей. Первые два этапа лечения проводятся в стационаре.

Абстинентный синдром при морфинной наркомании ликвидируют комплексным использованием медикаментозных и физиотерапевтических средств и методов. Принципиальным вопросом остается позиция врача в смысле лишения наркотика. Раньше больному постепенно снижали дозу морфина. С первого дня лечения больным ежедневно назначали $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ привычной дозы и каждый последующий день ее убавляли на треть. Считали, что постепенное снижение дозы морфина облегчает абстиненцию и препятствует возникновению осложнений [Стрельчук И. В., 1956, и др.]. В настоящее время расширение арсенала медикаментозных средств, воздействующих на абстинентную симптоматику, позволяет полностью и сразу лишить морфина больных в стационаре. Современные методы и средства дезинтоксикации относительно быстро полностью купируют острые явления абстиненции. Такой подход рекомендуется Министерством здравоохранения СССР при лечении больных всеми видами наркоманий и токсикоманий. Исключение составляют лишь больные барбитуровой наркоманией, полное лишение наркотика у которых может обусловить острое психотическое состояние или эпилептический статус. Для купирования морфинной абстиненции предложены различные методы. Так, по методике, разработанной И. Ф. Рамхеном, используется комбинация холинолитических и курареподобных препаратов. Комбинации этих препаратов в двух принципиально разных схемах неоднозначно влияют на симптомы абстиненции. Первая схема: 1) артан по 0,005 г 3 раза в сутки или ридиол по 0,005 г 3 раза в сутки; 2) мелликтин по 0,04—0,08 г 4 раза в сутки или кондельфин по 0,05—0,1 г 4 раза в сутки; 3) 4—6 мл 5% раствора пентамина внутримышечно 4 раза в сутки или 4—6 мл 1,5% раствора ганглерона внутримышечно 4 раза в сутки; 4) динезин по 0,3—0,4 г на ночь. Пентамин или ганглерон в силу своего н-холинолитического действия смягчают или устраняют расстройства внутренних органов (сердцебиение, одышка, кашель, боли в сердце и желудке, понос, рвота), артан и ридиол в результате своего м-холинолитического действия смягчают или устраняют секреторные и вазовегетативные нарушения (слезо- и слюноотечение, кашель, чиханье, гипергидроз); мелликтин и кондельфин уменьшают боль в суставах, а динезин способствует улучшению сна.

Вторая схема: 1) артан по 0,001—0,002 г 4 раза в сутки или ридиол по 0,005 г 4 раза в сутки; 2) мелликтин по 0,004—0,08 г 4 раза в сутки или кондельфин по 0,04—0,1 г 4 раза в сутки; 3) димеколин по 0,05—0,1 г 4 раза в сутки; 4) динезин по 0,3—0,4 г на ночь.

По второй схеме димеколин, подобно пентамину и ганглерону, в результате н-холинолитического действия устраняет болезненные нарушения внутренних органов.

При лечении по схемам И. Ф. Рамхена следует помнить, что возможен побочный эффект холинолитиков и курареподобных препаратов. Побочное действие холинолитиков может проявляться астенией.

снижением артериального давления, сухостью во рту, тошнотой или рвотой, запором, нарушением аккомодации, диплопией, атонией мочевого пузыря. Эти нарушения быстро проходят после снижения дозы холинолитиков. Артан в большой дозе или при индивидуальной плохой переносимости может способствовать возникновению делириозной симптоматики. Психоз купируют физостигмином, в дальнейшем артан заменяют ридиолом. При передозировке курареподобных препаратов возможна резкая слабость с угнетением дыхания. В таких случаях дозы кондельфина или мелликтина снижают, подкожно вводят 0,5—1 мл 0,05 % раствора прозерина.

Лечение холинолитическими и курареподобными препаратами дополняют назначением 25 % раствора сульфата магния внутримышечно, мепробамата по 0,2 г 3—4 раза в сутки, нейролептиков (аминазин 25—30 мг или лозипан 25—50 мг внутрь на ночь). Больным показаны теплые ванны. Препараты по схемам дают одновременно за 30—60 мин до еды. Продолжительность курса лечения определяется прежде всего состоянием больных и обычно составляет 10—12 дней. Противопоказаниями к лечению по схемам И. Ф. Рамхена служат глаукома, миастения, сердечно-сосудистая недостаточность.

У больных наркоманиями, употребляющих опиий и его производные, угнетена активность холинэстеразы. В связи с этим абстиненцию при лишении морфина можно успешно купировать дипироксимом — реактиватором холинэстеразы.

Такой метод купирования абстиненции более эффективен у больных с относительно малым «стажем», принимающих небольшие дозы морфина. Дипироксим назначают 1—2 раза в сутки внутримышечно или подкожно по 0,5—1 мл 15 % раствора. В зависимости от эффекта дозу дипирокуса можно увеличить, но она не должна превышать суточную (2 мл 15 % раствора). Препарат назначают на протяжении 5—6 дней ежедневно, иногда через день. В последующем интервалы между введениями дипирокуса увеличивают и вводят его один раз в 2—3 дня, позднее — один раз в 6—7 дней. Средняя доза дипирокуса на курс составляет 10—15 мл 15 % раствора. При тяжелой морфинной абстиненции допустимо сочетать дипироксим с холинолитиками и курареподобными препаратами, но при этом суточная доза дипирокуса не должна превышать 1 мл 15 % раствора.

Дипироксим способствует смягчению или исчезновению вазовегетативного компонента абстиненции, уменьшает боль в мышцах рук и ног, у больных проходит раздражительность, улучшается ночной сон, уменьшается или исчезает влечение к наркотику. Дипироксим дает положительный эффект при повторных, отставленных абстинентных состояниях.

Для купирования морфинной абстиненции используют высокие дозы атропина по методике, разработанной М. Т. Кочмалой и А. С. Пинаевым (1973, 1975). Противопоказаниями для такого лечения являются тяжелые заболевания сердца, печени, желудочно-кишечного тракта, глаукома, повышение артериального давления и нарушения сердечного ритма.

Подкожно или внутримышечно больному вводят 2—3 мл 0,1% раствора атропина сульфата, в конъюнктивальный мешок одновременно закапывают 0,25% раствор эзерина, полость рта смазывают вазелиновым маслом. Лечение проводится под постоянным контролем дыхания, пульса, артериального давления.

Через 15—20 мин после введения атропина больные отмечают сухость во рту, артериальное давление повышается на 10—30 мм рт. ст., пульс учащается до 120—150 уд/мин, значительно повышается температура тела, расширяются зрачки, нередко возникает тошнота. Больные правильно ориентированы, отвечают на вопросы, сообщают об уменьшении боли в костях и мышцах. Постепенно нарушается восприятие собственного тела, нарастает сонливость, затрудняется речевой контакт. В дальнейшем нарушается координация движений, речь становится дизартричной, углубляется мышечная слабость, сопровождающаяся головокружением. Через 40—60 мин после введения атропина вновь усиливается боль в конечностях, больные становятся беспокойными в пределах постели. Зрачки расширяются, сохраняются учащенный пульс, гиперемия кожи, выраженная сухость кожи и слизистых оболочек, повышенная температура тела.

Нарастающее помрачение сознания к концу первого часа после введения атропина сменяется развернутым атропиновым делирием с нарушением ориентировки во времени и окружающей обстановке. На этом фоне возникают зрительные иллюзии и галлюцинации с изменением восприятия цвета, окружающих предметов. Развивающийся атропиновый делирий не имеет сценочности, сложной фабулы, фантастического содержания. Он сопровождается речедвигательным возбуждением с тахикардией, учащением дыхания, жаждой, частыми позывами на мочеиспускание.

Возможны фибриллярные подергивания отдельных мышечных групп, чаще рук и ног. Сухожильные рефлексы повышены, боль в суставах и мышцах усиливается.

Через 1½—2½ ч после введения атропина больному подкожно вводят 2 мл 0,1% раствора эзерина и в течение ближайшего полутора часа больные становятся спокойными, оглушенными, сонливыми. Постепенно нормализуются дыхание, артериальное давление, исчезают вазовегетативные нарушения, обусловленные введением атропина. Каждые полчаса вплоть до полного исчезновения делириозных расстройств подкожно вводят 2 мл 0,1% раствора эзерина. При резком снижении артериального давления после введения эзерина (90/0—80/0 мм рт. ст.) больным внутривенно вводят 2 мл 20% раствора кофеина в 20 мл 40% раствора глюкозы. По мере купирования атропинового делирия у больных наступает сон. Если больной не засыпает, то целесообразно ввести под кожу 2 мл кордиамина и 50 мг аминазина или тизерцина внутримышечно.

После атропинового делирия на протяжении нескольких дней у больных сохраняется выраженное астеническое состояние. Обманов восприятия нет, влечение к наркотикам исчезает или резко уменьшается. Для более быстрой ликвидации астении целесообразно пос-

ле купирования атропинного делирия вводить внутривенно капельно изотонический раствор хлорида натрия или 5% раствор глюкозы (до 500 мл); внутримышечно большие дозы витаминов С и В₁ (В₁ — 150 мг, С — 150—200 мг). Если явления морфинной абстиненции после введения атропина устранены не полностью, то через 3—4 дня можно повторно ввести атропин в той же или половинной дозе.

В последние годы для купирования абстинентных состояний у больных наркоманией, в том числе морфинной, с успехом используют иглоукалывание (акупунктура). Используют следующие корпоральные точки: фэн-чи, тьянь-чжу, бай-хуэй, вань-гу, шюу-сань-ли, вай-гуань, ней-гуань, шэнь-мэнь, хэ-чу, да-чжуй, да-чан-шу, чань-шань, вэй-чжун, кунь-лунь, чуан-мин, ян-линь-цунь.

Сеансы акупунктуры проводят 2 раза в день в продолжение всего острого периода морфинной абстиненции, в последующем — 1 раз в 2 дня. Курс лечения составляет 10—14 сеансов.

Акупунктура способствует ослаблению мышечной гипертензии, ликвидации и уменьшению мышечно-суставной боли, нормализации сна и эмоционального фона, купированию вегетативных и соматоневрологических нарушений (слезо- и слюноотечение, насморк, диарея). Значительно смягчается влечение к наркотику, которое утрачивает обсессивный характер.

Описанные методы направлены на возможно быстрое купирование острых явлений морфинной абстиненции. Однако при их использовании следует помнить, что наибольший эффект достигается комплексным медикаментозным воздействием, а указанные методы не только не исключают, но предполагают применение широкого арсенала терапевтических воздействий для полного устранения абстинентных нарушений.

В остром периоде морфинной абстиненции используют и другие лекарственные средства. Рекомендуется внутримышечное введение сульфозина (по 5—10 мл на протяжении 1—3 дней) или пирогенала (до 1000 МПД через 1—2 дня; всего до 8 инъекций). Хороший эффект дает пирроксан внутрь по 60 мг 3 раза в сутки или внутримышечно по 2 мл 1% раствора 3 раза в сутки на протяжении 1—2 нед.

Хорошо зарекомендовал себя комплекс дезинтоксикационной терапии при купировании морфинной абстиненции. Он включает в себя ежедневное введение внутривенно 5—10 мл 10% раствора хлорида кальция вместе с 10 мл 40% глюкозы на протяжении 10—15 дней или ежедневное введение внутривенно 10 мл 30% раствора тиосульфата натрия вместе с 10 мл 40% раствора глюкозы; ежедневное введение внутримышечно 5—10 мл 25% раствора сульфата магния на протяжении 5—15 дней или ежедневное введение внутримышечно 5—10 мл 5% раствора унитиола. Больным назначают витаминотерапию на 10—15 дней: ежедневное введение внутримышечно 5% раствора витамина В₁ (по 3—4 мл), 5% раствора витамина В₆ (по 1—2 мл), 5% раствора витамина С (по 3—5 мл), 1% раствора витамина РР (по 1—2 мл).

Для устранения возбуждения, напряженности, бессонницы, столь характерных для острого периода морфинной абстиненции, назна-

чают 2,5% раствор аминазина по 1—3 мл внутримышечно или внутривенно в течение 5—7 дней или 2,5% раствор тизерцина по 2—4 мг внутримышечно или внутривенно. Уменьшению агрипических расстройств способствует 1% раствор димедрола по 1—2 мл внутримышечно 1—2 раза в сутки на протяжении 5—7 дней или 2,5% раствор пипольфена по 2 мл 1—2 раза в сутки в течение 5—7 дней. Указанные препараты сочетают с кордиамином (2 мл) с целью предотвращения коллапса.

Хороший эффект дают дробные дозы инсулина под контролем сахара крови (от 5 до 30 ЕД), физиотерапевтическое лечение и электро- и гидропроцедуры.

Длительность купирования острых абстинентных проявлений у больных морфинной наркоманией различна и определяется рядом объективных факторов (давность заболевания, дозы и способ введения морфина, соматоневрологические сопутствующие заболевания и др.). В целом острые явления абстиненции можно устранить за 3—10 дней.

После ликвидации абстинентных явлений морфинной наркомании переходят ко второму этапу лечения с целью устойчивого улучшения физического и психического состояния больного.

Продолжительность второго этапа лечения составляет 1½—2½ мес. Главной задачей в этот период лечения является устранение астении, различных эмоциональных расстройств (депрессивные, дисфорические), соматоневрологических и вегетативных нарушений, расстройств сна.

При курсовом стационарном лечении сочетают медикаментозное и физиотерапевтическое воздействие с индивидуальной и групповой психотерапией. Если на первом этапе психотерапия призвана установить доверительные контакты между пациентом и врачом, то в последующем в процессе групповой и индивидуальной разъяснительной психотерапии у больного постепенно создается и закрепляется установка на полный отказ от наркотика. В процессе медикаментозной терапии на втором этапе целесообразно назначать общеукрепляющие средства. Хороший эффект дает субкоматозная инсулинотерапия продолжительностью от 20 дней до 2—3 мес [Дурандина А. И., 1977] с последующим внутривенным вливанием 20% раствора глюкозы, приемом сахарного раствора внутрь и плотным завтраком. Назначают также традиционные общеукрепляющие и стимулирующие средства: стрихнин, мышьяк, дуплекс по 1 мл внутримышечно ежедневно на протяжении 10—15 дней, настойку китайского лимонника, пантокрина, фитин по 0,5 г 3 раза в день и глицерофосфат кальция по 0,25 г 2 раза в день на протяжении 10—15 дней, витамины С, РР, группы В (В₁, В₆, В₁₂, В₁₅), глютаминовую кислоту по 0,5 г 3 раза в день.

Наряду с медикаментозной терапией больному целесообразно продолжать физиотерапевтические процедуры (ванны, души, электропроцедуры, электросон).

Медикаментозное лечение и физиотерапевтические процедуры чаще назначают на 10—15 дней с последующим перерывом той же

продолжительности. Нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты для купирования эмоционально-аффективных, поведенческих нарушений больной принимает более продолжительное время. Нередко больного выписывают из стационара с рекомендацией принимать поддерживающие дозы этих препаратов.

При повторном возникновении абстиненции в стационаре больным проводят описанную выше купирующую терапию, но, как правило, менее интенсивную и менее продолжительную.

На втором этапе лечения больных морфинной наркоманией особое значение приобретают социально-клиническая реабилитация [Кабанов И. М., 1976] в постепенно усложняющихся формах и сочетание последних с активизирующей психотерапией [Рожнов В. Е., 1980].

Стабильное улучшение состояния больного позволяет после выписки из стационара перейти к третьему, заключительному этапу лечения в амбулаторных условиях. На третьем этапе медикаментозная поддерживающая терапия уступает ведущее место психо- и социотерапии. Задачей наркологов, осуществляющих амбулаторное лечение и медико-социальный контроль за больными морфинной наркоманией, выписанными из стационара, становятся закрепление установки на полный отказ от наркотиков и разрыв связей с наркоманами, санация микросоциальной среды, адекватное трудоустройство больного. Это требует тесного контакта нарколога с семьей больного, администрацией по месту работы и т. д.

В соответствии с обязательными минимальными курсами лечения больных наркоманией после выписки из стационара больному необходимо периодически назначать 3—4-недельные курсы поддерживающей терапии. В первые 2 года после стационарного лечения курсовое поддерживающее лечение проводится раз в 3 мес. на 3-м году — 2 раза в год. Курсовая поддерживающая терапия включает в себя наряду с психотерапией медикаментозное общеукрепляющее и симптоматическое лечение, физиотерапевтические процедуры (хвойные, морские, углекислые ванны, циркулярный, иглольчатый душ, душ Шарко, подводный массаж и т. п.).

При обострении влечения к морфину, развитии отставленных состояний повторной абстиненции, в психотравмирующих ситуациях больному в амбулаторных условиях или в стационаре проводят противорецидивный курс лечения с учетом симптоматики. Он включает общеукрепляющую, симптоматическую терапию, физиотерапию, нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты. Больной считается выздоровевшим и может быть снят с наркологического учета при 5-летнем безрецидивном анамнезе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные клинические и экспериментальные данные позволяют сделать следующие выводы.

На основании клинической картины заболевания в развитии морфинизма можно выделить 3 стадии. Начальная стадия характеризуется прежде всего эйфорией при введении наркотика. Специфичность ощущений, вызванных введением морфина, вызывает желание снова ввести наркотик. Будущий больной учащает введения, переходит от внутримышечных инъекций к внутривенным, увеличивает дозу препарата и т. д. В I стадии развивается психическое влечение к наркотику.

Продолжение употребления морфина приводит ко II, развернутой стадии морфинной наркомании. Формируется синдром физической зависимости — один из наиболее важных в диагностике наркомании. Наряду с этим происходит дальнейшее развитие симптомов морфинной интоксикации, наблюдаемых в I стадии заболевания.

Синдром физической зависимости рассматривается как своеобразное адаптивное состояние больного наркоманией, проявляющееся в выраженных физических расстройствах при прекращении приема наркотического вещества. Это выражается в абстинентном синдроме, клиническая картина которого описана выше.

Формирование физической зависимости и абстинентного синдрома наряду с повышением толерантности к наркотику взаимосвязаны и взаимообусловлены.

Во II стадии морфинизма у больных развиваются определенные изменения личности в форме заострения преморбидных личностных черт и морально-этического снижения, что приводит к асоциальному поведению и правонарушениям. Интеллектуально-мнестические функции сохраняются.

Для III стадии характерно более четкое клиническое оформление медико-социальных последствий наркотизации. В этот период трансформируются симптомы заболевания. Наиболее существенно то, что морфин уже не дает такого стимулирующего эффекта, как во II стадии, и не может в полной мере купировать постоянную анергию. В этом периоде у больных наблюдаются выраженные соматические изменения.

Развитие клинической картины заболевания согласуется с выявленными нами экспериментально структурно-функциональными изменениями нервных клеток и межнейронных связей.

В развернутой стадии морфинной наркомании в процесс в той или иной степени вовлекается ряд систем и образований мозга. В связи с этим можно говорить лишь о преимущественном повреждении некоторых из них, в том числе ядер вентромедиального гипоталамуса, некоторых ядер ретикулярной формации мозгового ствола, коры полушарий большого мозга.

Как по данным литературы, так и по результатам наших исследований, морфин влияет прежде всего на полисинаптические систе-

мы, т. е. одним из основных звеньев в механизмах действия морфина на центральную нервную систему является его влияние на межнейрональные связи.

Обобщая собственные экспериментальные данные и сведения, приведенные в литературе, можно предположить, что в основе развития основных симптомов наркомании при хронической морфинной интоксикации лежит стойкая реорганизация синапсоархитектуры. Эта реорганизация складывается из повреждения и исчезновения некоторого числа межнейрональных контактов, активации части синапсов и образования новых межнейрональных связей. Последнее становится, с нашей точки зрения, наиболее важным моментом в механизмах формирования наркомании, прежде всего в развитии физической зависимости от наркотика и нарушениях поведения. Образование новых межнейрональных связей при хроническом введении наркотика можно объяснить механизмы формирования физической зависимости от наркотика, переход от I ко II стадии морфинизма.

Действительно, биохимические и физиологические исследования показывают ряд выраженных изменений в синаптической передаче и метаболизме медиаторов. Однако длительно существующее пристрастие к наркотику, которое долго сохраняется и после прекращения приема морфина, несомненно предполагает существование структурной перестройки по крайней мере в некоторых отделах центральной нервной системы. Этой структурной перестройкой и является, с нашей точки зрения, реорганизация синапсоархитектуры, в основе которой лежит прежде всего образование новых межнейрональных контактов.

В связи с этим следует несколько подробнее остановиться на вопросе о новообразовании синапсов и их пластичности. Согласно экспериментальным данным, полученным в лаборатории ультраструктуры мозга Института мозга ВЦПЗ АМН СССР, в мозге взрослого животного постоянно идут два взаимозависимых процесса: образование новых межнейрональных связей и исчезновение некоторой части существующих контактов. Эти процессы весьма динамичны, они зависят от функциональных условий и являются адаптивными. Следует подчеркнуть, что пределы пластичности межнейрональных связей в норме весьма ограничены. При хронической морфинной интоксикации значительно расширяется возможность пластической перестройки межнейрональных контактов, достоверно увеличивается количество контактов в различных системах, отмечается неравномерность в появлении новых синапсов и, наконец, возникают нехарактерные для того или иного образования формы межнейрональных связей. Если, например, при различной функциональной перестройке и адаптивных процессах в коре больших полушарий пластичность межнейрональных контактов не выходит за рамки их вариабельности, то при хронической морфинной интоксикации речь идет уже о реорганизации синапсоархитектуры, о формировании искусственных связей.

Формирование новых межнейрональных связей может, как мы предполагаем, иметь двойной смысл: с одной стороны, это положи-

тельный момент при адаптации к новым условиям, обучении, компенсации нарушенных функций и т. д., с другой стороны, это отрицательный момент, приводящий к формированию патологических функциональных систем в условиях нарушения работы мозга. Более того, формирование артифициальных связей не только лежит в основе формирования патологических функциональных систем, но и приводит к структурному их закреплению. Именно это наблюдается при хронической морфинной интоксикации. Важно подчеркнуть, что образование новых межнейрональных связей не только идет в рамках существовавшего до начала введения морфина взаиморасположения аксонов и дендритов, но и сочетается с формированием новых тонких разветвлений аксонов (с аксональным «спроутингом»), вследствие чего перестраивается сама структура нейрона. Благодаря росту новых мелких, тонких ветвей аксонов (в меньшей степени — дендритов), количество веточек аксонов и дендритов в поле зрения увеличивается. Появляются «пакеты» волокон, вообще не характерные для коры полушарий большого мозга. Таким образом, «каркас» афферентно-эфферентных взаимоотношений между разветвлениями аксонов и дендритов заметно изменяется под влиянием хронического введения морфина. При длительном введении морфина в возрастающих дозах выраженность перестройки афферентно-эфферентных взаимоотношений между тонкими разветвлениями аксонов и средними и мелкими ветвями дендритов увеличивается пропорционально длительности введения морфина. Рост новых тонких разветвлений аксонов и дендритов, естественно, взаимосвязан и частично обуславливает образование новых межнейрональных связей.

В начальных стадиях формирования физической зависимости главным образом между тонкими разветвлениями аксонов и дендритов возникает большое количество мелких, иногда точечных активных зон, к которым прилежат один-два синаптических пузырька. Эти контакты весьма сходны с незрелыми синапсами, которые были показаны нами при изучении онтогенеза пейропов и межнейрональных связей различных образований мозга. Незрелые синапсы характеризуются небольшой протяженностью активной зоны контакта, повышением электронной плотности пресинаптической и постсинаптической мембран, очень небольшим количеством (или даже отсутствием) синаптических пузырьков у пресинаптической мембраны. Фактически это еще не синапс, это начинающий специализироваться контакт двух соседних, расположенных рядом отростков. В дальнейшем в онтогенезе очень четко видны все последующие стадии созревания синапса: постепенное увеличение количества синаптических пузырьков, приближение их к пресинаптической мембране, увеличение протяженности активной зоны контакта (или появление рядом нескольких активных зон между контактирующими отростками). Эти же стадии проходит развивающийся синапс в мозге взрослого животного, хотя выявляется этот процесс гораздо менее отчетливо по сравнению с онтогенетическим материалом, так как весьма большая вариабельность межнейрональных контактов взрослого животного затрудняет анализ новых развивающихся синапсов.

Мы остановились на развитии ультраструктуры межнейрональных контактов в связи с тем, что хроническое введение морфина вызывает изменения, сходные с начальными стадиями синаптогенеза, которые наблюдаются при изучении онтогенетического материала. При этом следует обратить внимание на то, что при развитии физической зависимости от морфина количество «точечных» активных зон сначала довольно резко увеличивается, а затем при продолжении ежедневного введения морфина количество десмосомовидных контактов уменьшается, но некоторые из незрелых межнейрональных контактов развиваются в зрелые синаптические связи, которые, согласно нашей гипотезе, и лежат в основе перестройки синапсоархитектуры при формировании физической зависимости.

Образование новых синапсов и деструкция некоторой части уже существующих межнейрональных контактов может быть также объяснена с позиций изменений аксоплазматического транспорта. Известно, что материал для колб роста и формирующихся синапсов доставляется в концевые разветвления аксонов благодаря аксоплазматическому току, который в свою очередь зависит от белоксинтезирующей функции нервных клеток. Усиление белоксинтезирующей функции способствует усилению аксоплазматического транспорта, росту разветвлений аксонов и образованию новых контактов. Ослабление белоксинтезирующей функции, наоборот, ослабляет аксоплазматический транспорт и вызывает деструктивные изменения в пре-синаптических отростках. Фазность влияния морфина при его длительном введении соответственно вызывает то увеличение количества образующихся вновь синапсов, то усиление деструкции существующих синапсов. В начальной стадии морфина, по-видимому, стимулирует синаптическую передачу, по крайней мере в некоторых функциональных системах мозга. Следствием этого становятся активация некоторых систем синапсов и формирование новых межнейрональных связей. Однако образующиеся под влиянием морфина межнейрональные связи искусственные, они могут приводить к частичной дезорганизации работы целостного мозга.

Острое и хроническое введение морфина активно влияет как на адренергические, так и на холинергические синапсы, при этом едва ли можно говорить об избирательном воздействии морфина на синапсы той или иной медиации. Скорее это преимущественное влияние морфинной интоксикации на адренергические системы контактов.

Влияние морфина на межнейрональные связи нельзя рассматривать в отрыве от его влияния на метаболизм нервной клетки в целом. Хроническая морфинная интоксикация существенно изменяет структуры, связанные с белоксинтезирующей функцией клетки, что соответствует биохимическим данным об изменении метаболизма протеинов при хронической морфинной интоксикации. Повреждение белоксинтезирующей функции изменяет аксональный транспорт, что в свою очередь влияет на состояние синаптических связей. Известно, что в нервных клетках в норме часть энергии тратится на обмен функциональных белков, определяющих специфические функции нервных клеток, основная из которых — передача нервных импуль-

сов. Другая часть энергетического баланса нервных клеток расходуется на поддержание структурно-функциональной сохранности и жизнеспособности клетки, т. е. прежде всего на восстановление и обмен структурных белков клетки. До тех пор пока изменяются или расходуются функциональные белки клетки, процесс обратим. Если затрагиваются структурные белки, то процесс становится патологическим, причем первыми страдают пресинаптические окончания как наиболее отдаленные от сомы и поэтому наиболее ранним отделы нейронов. При достаточно интенсивной и длительной морфинной интоксикации это приводит к дегенерации части пресинаптических контактов, что было показано в этой работе.

Метаболизм морфина в организме независимо от пути введения занимает немного времени — 21—26 ч. Однако тяга к наркотику сохраняется подчас надолго после последнего введения. Даже интенсивное, проведенное по всем правилам лечение иногда не избавляет больного от влечения к наркотику. Согласно нашим экспериментальным и клиническим наблюдениям, образование под влиянием морфина новых синапсов с последующим укреплением этих связей — основа морфинизма как болезни.

Динамика синапсоархитектоники в определенной степени согласуется с описанными выше клиническими стадиями наркомании. На первом этапе, в начальной стадии заболевания, усиливается рост разветвлений аксонов, что создает предпосылки для формирования новых межнейрональных связей. Увеличение числа синапсов, выявляемое по увеличению количества активных зон, свидетельствует о формировании новых, искусственных связей между нейронами. Возможно, это следует интерпретировать как формирование патологических функциональных систем в центральной нервной системе. Устойчивое, выраженное, достоверное увеличение количества межнейрональных связей является морфологической основой II. развернутой стадии морфинной наркомании.

В этой стадии наряду с новообразованием синапсов наблюдается деструкция пресинаптических отростков, что является началом деструктивных изменений мозга.

В III стадии деструктивные изменения ультраструктуры нейронов и межнейрональных связей нарастают и продолжают прогрессировать по мере увеличения срока наркотизации и ежедневной дозы наркотика.

Начиная с работы Химмельсбаха (1943) и вплоть до исследований последних лет Wikler (1980) в механизмах формирования физической зависимости важная роль отводится патологически измененной адаптации к морфину.

Одну из важных ролей в этом процессе играет не только реорганизация синапсоархитектоники, но и показанные выше деструктивные изменения дендритов, естественно, в значительной мере изменяющие рецептивные функции нервных клеток.

Нарушения ультраструктуры дендритов взаимосвязаны с длительностью введения морфина и увеличением его дозы в процессе эксперимента. Повреждение дендритов ведет не только к уменьше-

нию рецензивного поля нервных клеток, но и к нарушению системной деятельности мозга. Как компенсаторная реакция в ответ на это могут образовываться также новые межнейрональные контакты. Следовательно, одним из возможных механизмов, способствующих формированию новых межнейрональных связей при хронической морфинной интоксикации, может быть поражение дендритов.

Весьма важен вопрос о том, почему не все дендриты страдают в равной степени, почему избирательно страдают дендриты лишь некоторых систем клеток. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Полученные нами данные показывают сочетание реорганизации синапсоархитектоники с нарушением ультраструктуры дендритов. Все это, несомненно, является структурной предпосылкой изменений замыкательной функции мозга, системной деятельности мозга в целом. При этом преимущественная реакция одних структур мозга создает как бы цепную реакцию в других его образованиях, в меньшей степени реагирующих непосредственно на введение морфина.

Следует еще раз обратить внимание на то, что наряду с образованием новых межнейрональных связей наблюдаются деструктивные изменения некоторых пресинаптических отростков, которые в дальнейшем приводят к разрушению этих синапсов. Следовательно, некоторая часть функционировавших до начала введения морфина межнейрональных контактов исчезает. Наблюдаются определенная фазность деструктивных изменений синапсов, заканчивающихся их гибелью, и образование новых связей. В I и II стадии наркомании в первые 10—20 дней введения морфина преобладает процесс образования новых синапсов, вследствие чего количество межнейрональных контактов увеличивается. В дальнейшем начинает преобладать процесс деструкции синапсов и к 40-му дню в наших экспериментах количество межнейрональных связей, например, в коре полушарий большого мозга становится даже меньше, чем у контрольных животных.

В проведенных ранее исследованиях были показаны ультраструктурные предпосылки различной информативности межнейрональных контактов. Информативность передачи в контакте определялась в первую очередь количеством активных зон синапса и протяженностью активной зоны контакта. При хронической морфинной интоксикации количество синапсов с большой протяженностью активной зоны практически не увеличивалось в наших экспериментах в первые 10—20 дней введения, и особенно заметно уменьшалось к 40-му дню ежедневного введения морфина. Это указывает на то, что надежность передачи информации в определенных системах нейронов заметно страдает. Как компенсаторная реакция на это может рассматриваться избирательная активация некоторых синапсов, однако она выражена значительно слабее.

Изменения синапсоархитектоники и дендритов, естественно, неразрывно связаны с состоянием тел нервных клеток. Закономерность антероградного и ретроградного аксонального транспорта обеспечивает неразрывную связь состояния отростков и концевых аппаратов с телом нервных клеток.

Полученные данные показывают, что морфин существенно влияет прежде всего на структуры, обеспечивающие белоксинтезирующую функцию клетки и окислительный обмен. Однако длительное воздействие морфина в возрастающих дозах существенно влияет и на другие виды метаболизма нервных клеток, что в некоторых случаях приводит к деструктивным изменениям в нервных клетках.

В начальной и развернутой стадиях морфинной наркомании, когда структурные изменения еще формируются, мы отмечаем преимущественно реактивные изменения нервных клеток. Эти изменения складываются из хроматолитических явлений различной выраженности. При введении одной и той же дозы морфина в течение 5—10, реже 10—20 дней, ультраструктура нервной клетки склонна к нормализации. Иногда можно говорить даже об умеренно гиперхромной реакции, по мере наркотизации как бы приходящей на смену картинам хроматолиза. При выраженной наркотизации возрастающими дозами морфина или при достаточно длительном введении монотонной дозы все чаще появляются симптомы деструктивных изменений нейронов: крупные фагосомы в цитоплазме нервных клеток, миелиноподобные тела и т. д.

В этом периоде начинают выявляться изменения нейроглии, которых не было на начальных стадиях эксперимента.

Изменения ультраструктуры нервных клеток и межнейрональных связей, показанные выше, освещают, на наш взгляд, один из наиболее важных аспектов формирования клинической картины заболевания при хронической морфинной интоксикации. Мы надеемся, что продолжение этих клинико-экспериментальных исследований поможет в дальнейшей разработке патогенетически обусловленной терапии этого заболевания, а также будет способствовать профилактике морфинизма.

Сопоставление ультраструктурных изменений нейронов и межнейрональных связей коры полушарий большого мозга и ряда подкорковых образований мозга с изменениями метаболизма нервных клеток этих отделов мозга поможет пониманию закономерностей изменений мозга при хронической морфинной интоксикации и углублению существующих представлений о структурно-функциональной организации мозга человека.

Авцын А.
М.: Ме
Адрианов
М.: Ме
Актуальн
френн
Актуальн
кой п
Анохина
кого
с. 38—
Анохина
Акуа
Артюхина
коры
Артюхина
ронал
Бабаян Э.
низаци
действи
психи
Бабаян Э.
патол.
Боголепов
Журн.
Боголепов
микро
№ 11, с
Боголепов
ших п
невроп
Боголепов
роград
Журн.
Боголепов
градно
703.
Боголепов
при эк
№ 11, с
Боголепов
цина, 1
Боголепов
М., 1976
Боголепов
167 с.
Боголепов
после
логов У
Бориневич
Булаев М.
тическу
макол.
Вальдман
фическ
фармак
1961, с.
11 Заказ №

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Авцын А. П., Шахламов В. А. Ультраструктурные основы патологии клетки. — М.: Медицина, 1979. — 319 с.
- Адрианов О. С. О принципах организации интегративной деятельности мозга. — М.: Медицина, 1976. — 277 с.
- Актуальные вопросы психиатрии. Клинические и социальные аспекты шизофрении и алкоголизма/Под ред. Г. В. Морозова. — М., 1978. — 168 с.
- Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи/Под ред. А. В. Вальдмана. — Л., 1963. — 415 с.
- Анохина И. П. Роль нарушения обмена катехоламинов в патогенезе хронического алкоголизма. — В кн.: Актуальные вопросы психиатрии. — М., 1978, с. 38—42.
- Анохина И. П. О некоторых механизмах толерантности к наркотикам. — В кн.: Актуальные вопросы наркоманий. — Омск, 1982, с. 3—6.
- Артюхина И. И. Структурная характеристика синапсов двигательной области коры крысы. — Арх. анат., 1965, № 8, с. 21—28.
- Артюхина И. И. Структурно-функциональная организация нейронов и межнейрональных связей. — М.: Наука, 1979. — 284 с.
- Бабаян Э. А. Некоторые вопросы терминологии в наркологии. — В кн.: Организация психиатрической помощи и профилактика общественно опасных действий психически больных. — М.: МЗ СССР, ВНИИ общей и судебн. психиатрии, 1982, с. 126—140.
- Бабаян Э. А. Наркологическая помощь на современном этапе. — Журн. невропатол. и психиатр., 1979, № 8, с. 1113—1117.
- Боголепов Н. Н. Некоторые формы синапсов в коре больших полушарий. — Журн. невропатол. и психиатр., 1964, № 3, с. 326—330.
- Боголепов Н. Н. К вопросу о строении синаптических мембран (электронно-микроскопическое исследование). — Журн. невропатол. и психиатр., 1964, № 11, с. 1661—1665.
- Боголепов Н. Н. К вопросу о дегенеративных изменениях синапсов коры больших полушарий (электронно-микроскопическое исследование). — Журн. невропатол. и психиатр., 1965, № 12, с. 1789—1792.
- Боголепов Н. Н. Патологические включения в митохондрии нейронов при ретроградной дегенерации (электронно-микроскопическое исследование). — Журн. невропатол. и психиатр., 1971, № 9, с. 1337—1341.
- Боголепов Н. Н. Субмикроскопические изменения нервных клеток при ретроградной дегенерации. — Журн. невропатол. и психиатр., 1971, № 5, с. 694—703.
- Боголепов Н. Н. Патоморфологические изменения межнейрональных контактов при экспериментальной гипоксии. — Журн. невропатол. и психиатр., 1972, № 11, с. 1652—1665.
- Боголепов Н. Н. Ультраструктура синапсов в норме и патологии. — М.: Медицина, 1975. — 96 с.
- Боголепов Н. Н. Методы электронно-микроскопического исследования мозга. — М., 1976. — 72 с.
- Боголепов Н. Н. Ультраструктура мозга при гипоксии. — М.: Медицина, 1979. — 167 с.
- Бондарь Н. И. Влияние морфина и кодеина на кору головного мозга собаки после эфирной интоксикации. — В кн.: Материалы 2-го съезда фармакологов Укр. ССР. Киев, 1973, с. 24—25.
- Бориневич В. В. Наркомании. — М.: Медицина, 1963. — 275 с.
- Булаев М. В., Чиченов О. И. О влиянии наркотических анальгетиков на синаптическую передачу в спинно-таламическом тракте крысы. — Журн. фармакол. и токсикол., 1975, № 1, с. 32—34.
- Вальдман А. В. Влияние анальгетиков на проведение возбуждения по специфическим и диффузным афферентным путям. — В кн.: Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1961, с. 75—84.

- Вальдман А. В. Функционально-морфологические исследования действий нейротропных средств. — В кн.: Фармакология нейротропных средств. Л., 1963, с. 31—42.
- Вальдман А. В. Нейрофизиологические основы действия анальгетиков. — В кн.: Боль и борьба с ней. Свердловск, 1966, с. 45—47.
- Вальдман А. В. Нейрофармакология наркотических анальгетиков. — М.: Медицина, 1972. — 223 с.
- Вальдман А. В., Пенатов Ю. Д. Центральные механизмы боли. — Л.: Наука, 1976. — 191 с.
- Вальдман А. В., Козловская М. М. Влияние морфина на сердечно-сосудистые ответы, выявленные раздражением диэнцефалического субстрата интеграции болевой реакции. — Бюлл. exper. биол., 1972, с. 61—65.
- Вартамян М. Е., Лидеман Р. Р. Опиатные рецепторы и эндогенные морфины. Новый подход к исследованию мозга. — Журн. невропатол. и психиатр., 1978, № 4, с. 519—529.
- Введенский Н. Н. Алкоголизм и другие виды наркоманий. — В кн.: Судебная психиатрия. М., 1954, с. 254—274.
- Вербицкая Л. Б. Ультраструктурные изменения органоцитической культуры спинного мозга и спинальных ганглиев мышей при действии морфина. — В кн.: Тезисы докладов 11-й Всесоюз. конф. по электронной микроскопии. Таллин, 1979, т. 2, с. 203—204.
- Викторов Н. В., Вербицкая Л. Б., Боголепов Н. Н. Нейронное строение и ультраструктурная организация медиального ядра оптического тракта у крыс (свето-электронно-микроскопическое исследование). — Арх. анат., 1975, т. 58, в. 1, № 4, с. 63—73.
- Втюрин Б. В., Туманов В. П. Ультраструктура синаптического аппарата после введения фенамина и галоперидола. — Бюлл. exper. биол., 1971, № 10, с. 108—110.
- Гегенава Г. П., Чистяков В. В. Влияние морфина на окислительное фосфорилирование в митохондриях печени крысы. — Бюлл. exper. биол., 1975, № 10, с. 77—79.
- Гиляровский В. А., Богомолов Г. М. О морфизме и наркоманиях как заболеваниях, стоящих в связи с бытовыми и профессиональными условиями. — В кн.: Труд и быт медработников г. Москвы и Московской губернии, 1923, в. 1, с. 181—199.
- Гращенков Н. И. Межнейронные аппараты связи — синапсы и их роль в физиологии и патологии. Минск, 1948. — 159 с.
- Гуревич М. О., Серейский М. Я. Учебник психиатрии. — М.: Медгиз, 1946. — 439 с.
- Гусев Е. И., Боголепов Н. Н., Бурд Г. С. Сосудистые заболевания головного мозга. — М., 1979. — 143 с.
- Давыдова Т. В. Ультраструктура нервных окончаний в крыше среднего мозга черепахи. — Цитология, 1971, № 4, с. 433—435.
- Дурандина А. И. Токсикомании (клиника, лечение, профилактика). — Сб. науч. трудов Кирг. мед. ин-та, 1977, т. 118, ч. 2, с. 78—81.
- Дьячкова Л. И. К синаптологии коры головного мозга обезьяны. — Докл. АН СССР, 1963, т. 152, с. 989—991.
- Закусов В. В. О механизме изменения способности центральной нервной системы к суммации импульсов при действии морфина. — Фармакол. и токсикол., 1943, № 3, с. 10—13.
- Закусов В. В. Влияние нейролептиков фенотиазинового ряда на суммацию импульсов ЦНС. — Фармакол. и токсикол., 1969, № 6, с. 643—645.
- Зиман Р. М. О кокаинизме у детей. — Вопросы наркологии. — М., 1926, № 1, с. 28—33.
- Зурабашвили А. Д. О синаптических связях коры больших полушарий головного мозга. — Журн. высш. нервн. деят., 1951, № 1, с. 138—142.
- Зурабашвили А. Д. Синапсы и обратимые изменения нервных клеток. — М.: Изд-во АМН СССР, 1951. — 82 с.
- Исмаилов Б., Ураков Н. Г. Клинико-статистическая характеристика различных форм наркотизма. — Сборник науч. трудов Киргизск. мед. ин-та, 1977, т. 120, с. 76—81.

- Кабанов М. М. Принципы реабилитации больных алкоголизмом. — Труды Ленингр. научн.-исслед. психоневрологического ин-та, 1977, т. 84, с. 5—11.
- Канторович Н. В. Диспансерные наблюдения над морфинистами. — Сов. психоневрол., 1936, № 3, с. 69—76.
- Колесников А. А. Микросоциальные и биологические факторы в формировании гашишной наркомании. — В кн.: Актуальные вопросы наркоманий. — Омск, 1982, с. 72—73.
- Кондратченко А. Н. Обследование группы опиоманов. — Врач. газета, 1930, № 17—18, с. 1339—1346.
- Короленко Ц. П., Шматько Н. С., Евсеева Т. А., Толпыго И. С. Дефектные состояния при наркоманиях. — В кн.: Материалы 4-го съезда невропатологов и психиатров УССР. Киев, 1967, т. 2, с. 122—123.
- Корсаков С. С. Постельное содержание при лечении острых форм душевных болезней и вызываемые ими изменения в организации заведений для душевнобольных. — Журн. невропатол. и психиатр., 1901, № 1, с. 41—47.
- Косицын Н. С. Особые виды аксо-дендритических синапсов с субсинаптической полоской в ретикулярной формации рептилий. — Докл. АН СССР, 1969, т. 189, № 6, с. 1404—1406.
- Косицын Н. С. Микроструктура дендритов и аксо-дендритических связей в центральной нервной системе. — М.: Наука, 1976. — 199 с.
- Кривокалинская Г. И. К вопросу о влиянии морфина на некоторые стороны энергетического обмена мозга и печени животных. — Труды Воронежск. мед. ин-та, 1974, т. 93, с. 59—64.
- Лаврентьев Б. И. Гистофизиология иннервационных механизмов (синапсов). Физиол. журн. СССР, 1936, т. 21, № 5—6, с. 858—859.
- Майоров В. И. Морфология реактивных состояний вегетативного межнейронного синапса. — Л.: Наука, 1969. — 152 с.
- Манина А. А. Ультраструктурные изменения и репаративные процессы в центральной нервной системе при различных воздействиях. — Л.: Медицина, 1971. — 199 с.
- Манина А. А. Ультраструктурные особенности деятельности мозга. — М.: Медицина, 1976. — 183 с.
- Матвеев В. Ф. Патоморфология изменения в головном мозге экспериментальных животных при хронической интоксикации лизергамидом. — Журн. невропатол. и психиатр., 1970, № 12, с. 1856—1861.
- Матвеев В. Ф. Морфологические изменения в головном мозге при экспериментальной лизергиновой интоксикации. — М.: Медицина, 1976. — 224 с.
- Морозов Г. В., Качаев А. К., Луначер Г. Я. К вопросу о патогенезе патологического опьянения. — Журн. невропатол. и психиатр., 1973, № 18, с. 1196—1199.
- Морозов Г. В., Луц Д. Р., Фелинская Н. И. Основные этапы развития отечественной судебной психиатрии. — М.: Медицина, 1976. — 336 с.
- Наджаров Р. А. Интоксикационные психозы. — В кн.: Психиатрия, М., 1968, с. 175—199.
- Нанейшвили Б. Р., Зурабашвили З. А., Логуа К. Ш., Кикодзе Н. Г. Морфологические изменения в нейронах при морфинной интоксикации. — Сборник материалов 1-й Закавказ. конф. морфологов. — Тбилиси, 1975, с. 174—175.
- Орловская Д. Д., Савулев Ю. И., Андерс В. Н. и др. Ультраструктурный анализ нервной клетки при шизофрении. — В кн.: Новые данные о патогенезе, клинике и лечении нервных и психических заболеваний. — Кишинев, 1977, с. 57—60.
- Орловская Д. Д., Савулев Ю. И., Ойфа А. И. Электронно-микроскопическая характеристика изменений нейронов при шизофрении (сморщивание и осерое набухание). — Журн. невропатол. и психиатр., 1978, № 7, с. 1055—1065.
- Поздняков О. М. Ультраструктура нервно-мышечного соединения при нарушении функции синаптических мембран. — В кн.: Патология мембранной проницаемости. М., 1975, с. 100—102.
- Поляков Г. И. Современное состояние нейронной теории. — В кн.: Некоторые теоретические вопросы строения и деятельности мозга. М., 1960, с. 22—48.
- Попова Э. Н., Боголепов Н. Н. Изменения нейрона некоторых отделов мозга под влиянием инвалина. — Бюлл. exper. биол., 1965, № 5, с. 104—109.

- Прянишникова Н. Г., Раевский К. С. Константы нопизации некоторых наркотических анальгетиков и их болеутоляющая активность. — Бюлл. экспер биол., 1973, 75, 31, с. 67—70.
- Пушкин А. С., Королева С. К. Выявление оптимальных условий избирательного окрашивания синапсов. — В кн.: Методы подготовки сложных объектов и анализ электронно-микроскопических изображений. Петрозаводск, 1976, с. 61.
- Пятницкая И. И. Клиника коденнизма. — Журн. невропатол. и психиатр., 1966, № 5, с. 757—763.
- Пятницкая И. И. Клиническая наркология. — М.: Медицина, 1975. — 333 с.
- Рапопорт А. М. Об основных задачах советской наркологии. — В кн.: Проблемы наркологии. М.—Л., 1934, с. 3—6.
- Рожнов В. Е. Теоретические вопросы психотерапии в наркологии. — В кн.: Тезисы 3-й Всесоюз. науч.-практ. конф. по вопросам клиники, профилактики и лечению алкоголизма и токсикоманий. М., 1980, с. 109—112.
- Саркисов С. А. Некоторые особенности строения нейрональных связей коры большого мозга. — М.: Изд-во АМН СССР, 1948. — 37 с.
- Саркисов С. А. Очерки по структуре и функции мозга. — М.: Медицина, 1964. — 300 с.
- Саркисов С. А., Боголенов Н. И. Электронная микроскопия мозга. — М.: Медицина, 1967. — 172 с.
- Саркисов С. А., Попова Э. И., Боголенов Н. И. О распределении различных форм синапсов на пирамидных нейронах кожно-двигательной области коры мозга крыс. — Бюлл. экспер. биол., 1966, № 12, с. 100—104.
- Саркисов С. А., Боголенов Н. И., Кривицкая Г. И., Попова Э. И. Анализ структурных изменений нейрона и межнейрональных связей под влиянием нейрофармакологических веществ. — В кн.: Зрительный и слуховой анализаторы. — М.: Медицина, 1969, с. 169—178.
- Сергеев П. В., Сейфулла Р. Д., Осияч В. С. Динамика распределения морфина C^{14} . — Фармакол. и токсикол., 1974, № 3, с. 279—280.
- Сергеев П. В., Чернобровкина Т. В., Поспелова Л. И., Чистяков В. В. Изменения окислительных систем микросистем печени после однократного введения крысам фенобарбитала и морфина. — Вопр. мед. химии, 1975, № 5, с. 518—521.
- Синицын Л. И. Влияние морфина на экспериментальную аритмию, возникающую при электрической стимуляции различных структур головного мозга. — Фармакол. и токсикол., 1970, № 6, с. 683—690.
- Скоробогатов В. И. Изменения внутривисцеральных взаимоотношений в головном мозгу под влиянием анальгетиков. — Журн. высш. нервн. деят., 1970, № 4, с. 103—105.
- Снежневский А. В., Вартанян М. Е. Биологическая психиатрия, ее проблемы и перспективы. — Вестн. АМН СССР, 1975, № 3, с. 3—7.
- Стрельчук И. В. Клиника и лечение наркоманий. — М.: Медгиз, 1949. — 224 с.
- Стрельчук И. В. Клиника и лечение наркоманий. — М.: Медгиз, 1956. — 346 с.
- Стрельчук И. В. Интоксикационные психозы. — М.: Медицина, 1970. — 304 с.
- Струков А. И., Лапин С. К. Морфология компенсаторно приспособительных процессов в нервной системе. — Арх. пат., 1956, № 8, с. 21—30.
- Сытинский И. А. Новые данные о молекулярных основах наркомании. — Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева, 1976, № 2, с. 137—144.
- Сытинский И. А. Система гамма-амино-масляной кислоты и циклические нуклеотиды головного мозга при действии наркотической и алкогольной интоксикации. — Фармакол. и токсикол., 1982, № 1, с. 104—109.
- Теоретические и организационные вопросы судебной психиатрии. Под ред. Г. В. Морозова. М., 1976. — 127 с.
- Ураков И. Г., Исмаилов Б. Влияние некоторых предрасполагающих факторов на возникновение и становление различных форм наркотизма. — В кн.: Клиническая психиатрия Узбекистана. Ташкент, 1976, с. 91—98.
- Ураков И. Г., Колесников А. А. Прогнозирование темпа течения гапнишной наркомании на раннем этапе ее формирования. — В кн.: Вопросы ранней диагностики и лечения первых и психических заболеваний. Тезисы. Каунас, 1979, с. 269—270.

Уранова И. А. Синаптическая организация проекций сетчатки на верхние борозки четверохолмия. — В кн.: Функционально-структурные основы системной деятельности и механизмы пластичности мозга. — М., 1976, вып. 5 с. 28—32.

Хохлов Л. К. О патоморфозе психических заболеваний. — Журн. невропатол. и психиатр., 1977, № 1, с. 67—72.

Шахламов В. А. Капилляры. — М.: Медицина, 1971. — 200 с.

Шостакович В. В. К клинике и систематике галлюцинаций. — Сов. психоневрол., 1935, № 4—5, с. 160—165.

Шумилина А. И. Динамика вызванных потенциалов на свет в коре и подкорковых образованиях при аппликации холинергических и адренергических веществ на кору головного мозга. — В кн.: Системная организация физиологических функций. М., 1969, с. 258—268.

Яковлева Н. И. Особенности созревания ультраструктуры пирамидных и звездчатых клеток коры больших полушарий в постнатальном онтогенезе. — В кн.: Всесоюзная науч. конф. по вопросам возрастной морфологии. — Самарканд, 1972, с. 117—119.

Яковлева Н. И., Боголепов Н. И. Сравнительная характеристика ультраструктуры синапсов зрительной коры больших полушарий при изменении функции в раннем постнатальном онтогенезе. — Журн. невропатол. и психиатр., 1971, № 3, с. 428—437.

Ярыгин Н. Е., Ярыгин В. Н. Патоморфологические и приспособительные изменения нейрона. — М.: Медицина, 1973. — 191 с.

Adler M. W., Zin X., Smith K. P. et al. Lowers seizure Ehreshold as a part of the narcotic absitnence syndrome in rats. — Psychopharmacologia (Berl.), 1974, vol. 35, N 3, p. 243—247.

Akert K., Pfenninger K. Synaptic fine structure and neuronal dynamics. — In: Cellular dynamics of the neuron. — New York, 1969, p. 245—260.

Akert K., Guenod M., Moor H. Further observation on the enlargement of synactic vesicles in degenerating optic nerve terminals of the avian tectum. — Brain Res., 1971, vol. 25, p. 255—263.

Akil H., Liebeskind J. C. Monoaminergia mechanisms of stimulation-produced analgesia. — Brain. Res., 1975, vol. 94, p. 279—296.

Algeri S., Costa E. Physical dependence on morphine fails to increase serotonin turnover nats in rat brain. — Biochem. Pharmacol., 1971, vol. 20, p. 877—884.

Amit Z., Corcoran Amit Z. Ventral hypothalamic lesions block the consumption of morphine in rats. — Life Sci., 1973, vol. 13, p. 805—816.

Ary M., Cox B., Lomax P. Dopaminergie mechanisms in precinitated with drawal in merphine-dependent rats. — J. Pharmacol. exp. Ther., 1977, vol. 200, p. 271—276.

Askew W. E., Charalampous K. D. Effects of morphine administration on cerebel lar fuanosine 3',5'-monophosphate. — Experientia, 1976, vol. 32, n. 1454—1456.

Baselga E. Young drug users: sociological study of the sample. — Bull. Narcot., 1972, vol. 24, p. 17—22.

Beers R. F., Bassett E. G. Mechanisms of pain and anaegesic compounds. — Anesth. Analg. Curr. Res., 1980, vol. 59, p. 92.

Bergmann F., Chaimovitz M., Pasternak V. Dual action of morphine and related drugs on compulsiv gnawing of rats. — Psychopharmacologia, 1976, vol. 46, p. 87—91.

Bhargava H. N., Way E. L. Acetylcholinesterase inhibition and morphine effects in morphine-tolerant and dependent mice. — J. Pharmacol. exp. Ther., 1972, vol. 183, p. 31—40.

Bhargava H. H., Way E. L. Morphine tolerance, dependence and withdrawal and brain acetylcholine. — Pharmacologist., 1975, vol. 16, n. 260.

Blasig J., Hertz A., Reinhold K., Zieglgansberger S. Development of physical dependance on morphine in respect to time and dosage and quantification of the precipitated withdrawal syndrome in rat. — Psychopharmacologia (Berl.), 1973, vol. 33, p. 19—38.

- Bloom F. E., Aghajanian G. K. Cytochemistry of synapses: a selective staining method for electronmicroscopy. — *Science*, 1966, vol. 154, p. 1576—1577.
- Borowicz J. M. Electron microscope studies of the supraoptic nucleus paraventricular nucleus of the rat hypothalamus in acute and chronic morphine poisoning. — *Ann. Med. Sec. Pol. Acad. Sci.*, 1974, vol. 19, p. 97—98.
- Borowicz J. W., Danielewicz-Kotowicz A., Maryniak R. Electron microscopic changes in rat neurohypophysis induced by morphine poisoning. — *Ann. Med. Sec. Pol. Acad. Sci.*, 1975, vol. 20, p. 61—62.
- Borowicz J. W., Iuvkie W. J., Olszewska K. Electron microscopic changes in acute morphine poisoning of the rat brain. — *Ann. Med. Sect. Pol. Acad. Sci.*, 1974, vol. 19, p. 99—100.
- Bradley P. B., Dray A. Modification of responses of brain stem neurones to transmitter substances by anesthetic agents. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1973, vol. 48, p. 212—224.
- Bradley P. B., Dray A. Morphine and neurotransmitter substances: microiontophoretic study in the rat brain stem. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1974, vol. 50, p. 47—55.
- Bradley P. B., Bramwell G. I. Proceedings: a stereospecific action of morphine on brain stem neuronal activity: a microiontophoretic study. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1975, vol. 53, p. 462.
- Brady L. S., Holtzman S. G. Analgesic effects of intraventricular morphine and enkephalins in nondependent and morphine-dependent rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1972, vol. 222, p. 190—198.
- Bramwell G. J., Bradley P. B. Actions and interactions of narcotic agonists and antagonists on brain stem neurones. — *Brain Pres.*, 1974, vol. 73, p. 167—170.
- Btenker E., Dingledine R., Iveosen L. L. Evidence for naloxone and of slates as GABA antagonists. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1976, vol. 58, N 3, p. 458.
- Burks T. F., Dafny N. Morphine and 5-hydroxytryptamine interactions in rat hypothalamus and pineal body. — *Exp. Neurol.*, 1977, vol. 55, p. 458—468.
- Coelaghan J. P. O., Juskevich J. C., Lovenberg W. The effects of morphine on calcium-regulated phosphorylation of synaptosomal cytosolic proteins from rat striatum. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1982, vol. 220, p. 696—702.
- Calvillo O., Henry I. L., Neuman R. S. Effect of morphine and nalokone on dorsal horn neurones in the cat. — *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 1974, vol. 52, p. 1207—1211.
- Cameron D. C. Medicolegal issues in the care of addicts. — *Ann. intern. Med.*, 1967, vol. 67, p. 209—210.
- Cardenas H. L., Ross D. H. Morphine induced calcium depletion in discrete regions of rat brain. — *J. Neurochem.*, 1975, vol. 24, p. 487—493.
- Casementi F., Pedato F., Corraletti R., Pepn G. Acetylcholine output from the cerebral cortex, choline uptake and meserarinic receptors in morphine-dependent, truly-moving rats. — *Neuropharmacology*, 1980, vol. 19, p. 597—605.
- Castels T. R., Campbell S., Gouge R., Lee C. C. Nucleic acid synthesis in brain from rats tolerant to morphine and gesia. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1972, vol. 181, p. 99.
- Catravas G. N., Takenaga J., McHale C. G. Effect of chronic administration of morphine on monoamine oxidase activity in discrete regions of the brain of rats. — *Biochem. Pharmacol.*, 1977, vol. 26, p. 211—214.
- Cheney D. L., Goldstein A. The effect of p-chlorophenylalanine on opiate induced running, analgesion tolerance and physical dependence in mice. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1971, vol. 177, p. 309—315.
- Cheney D. L., Trabucchi M., Racagni G. et al. Effects of acute and chronic morphine on regional rat brain acetylcholine turnover rate. — *Life Sci.*, 1974, vol. 15, p. 1977—1990.
- Cheney D. L., Trabucchi M., Hanin I., Costa E. Morphine dependence and in vivo turnover of acetylcholine in whole mouse brain. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1975, vol. 195, p. 288—295.
- Chou D. T., Wang S. C. Unit activity of amigdala and hippocampal neurones: effects of morphine and benzodiazepiens. — *Brain Res.*, 1977, vol. 126, p. 427—440.

- Chretien M., Seidah N. G., Schurten H. Endorphins: structure, roles and biogenesis. — *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 1981, vol. 59, p. 415—431.
- Cicero T. J., Meyer E. R., Bell R. D. Effect of phenoxybenzamine on the narcotic withdrawal syndrome in the rat. — *Neuropharmacology*, 1974, vol. 13, p. 601—607.
- Cicero T. J., Newman K. S., Schmolker P. F., Meyer E. R. Role of testosterone in ethanol and morphine-induced increases in the alcohol dehydrogenase dependent metabolism of ethanol in the male rat. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1982, vol. 222, p. 20—29.
- Clouet D. H. Possible roles of catecholamines in the action of narcotic drugs. In: *Catecholamins and behav.* New York—London, 1975, vol. 2, p. 167.
- Clouet D. H. The effect of morphine administration on protein and RNA synthesis in rat brain. — In: *Drug abuse: social and psychopharmacological aspects* Ed. J. O. Cole, J. R. Wittenborn, 1969.
- Clouet D. H., Williams N. The binding of narcotic analgesics in synaptosomal and other particulate fractions. — *Pharmacologist*, 1971, vol. 13, p. 676.
- Clouet D. H., Williams N. Localization in brain particulate fractions of narcotic analgesic drugs administered intracisternally to rats. — *Biochem. Pharmacol.*, 1973, vol. 22, p. 1283—1294.
- Collier H. O. J. The experimental analysis of drug-dependence. — *Endeavour*, 1972, vol. 31, p. 123—129.
- Collonier M. Synaptic patterns on different cell types in the different laminae of the cat visual cortex. — *Brain Res.*, 1968, vol. 9, p. 268—287.
- Contreras E., Tamayo L., Quijada L., Munoz M. Decrease of tolerance and physical dependence on morphine by drugs affecting brain serotonin. — *Cell. Mol. Biol.*, 1980, vol. 26, p. 389—393.
- Coyle J. T., Pert C. B. Ontogenetic development of (³H) Naloxone binding in rat brain. — *Neuropharmacology*, 1976, vol. 15, N 9, p. 555—560.
- Crilly D. M., Nowak M. J., Walsh P. A., Dugovic J. P. Morphine dependence in rats assessed in a shock discrimination task. — *Psychopharmacology*, 1981, vol. 74, p. 250—255.
- Cuenod M., Sandri C., Akert K. Enlarged synaptic vesicles as an early sign of secondary degeneration in the optic nerve terminals of the pigeon. — *J. Cell. Sci.*, 1970, vol. 6, p. 605—613.
- Curtis D. R., Eccles R. M. The effects of diffusional barriers upon the pharmacology of cells within the central nervous system. — *J. Physiol. (London)*, 1958, vol. 141, p. 446—463.
- Davies J., Dray A. Actions of enkephalin and morphine on spinal cord and brain stem neurones. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1976, vol. 58, p. 458.
- Davis W. M., Smith S. G. Blocking effect of alpha methyltyrosine in amphetamine based reinforcement. — *J. Pharm. Pharmacol.*, 1973, vol. 25, p. 174—177.
- Deakin J. F., Dickenson A. H., Dostrovsky J. O. Morphine effects on rat raphe magnus neurones (proceedings). — *J. Physiol. (London)*, 1977, vol. 267, p. 43—45.
- Della B. D. Synaptic mechanism in the tolerance to narcotic analgesics. — *Riv. farm. ter.*, 1977, vol. 8, p. 23—30.
- Dixon J. S. Changes in the fine structure of satellite cells surrounding chromatolytic neurons. — *Anat. Rec.*, 1969, vol. 163, p. 101—109.
- Dole V. P. Biochemistry of addiction. — *Ann. Rev. Biochem.*, 1970, vol. 39, p. 821—840.
- Domino E. F., Wilson A. Enhanced utilization of brain acetylcholine during morphine withdrawal in the rat. — *Nature (London)*, 1973, vol. 243, p. 285—286.
- Domino E. F., Wilson A. E. Brain acetylcholine in morphine pellet implanted rats given naloxone. — *Psychopharmacologia*, 1975, vol. 41, p. 19—22.
- Dworkin S. I., Branch M. N. Behavioral effects of morphine and naloxone following chronic morphine administration. — *Psychopharmacology*, 1982, vol. 77, p. 322—327.
- Eddy N. B. Tolerance and addiction. Chapter 10. — In: H. Krueger, N. B. Eddy, M. Sumwalt. *The pharmacology of the opium alkaloids*. Washington, 1943, N 165, Suppl., p. 687—758.

- Eidelberg E., Erspamer R. Dopaminergic mechanisms of opiate actions in brain. — J. Pharmacol. exp. Ther., 1975, vol. 192, p. 50—57.
- Einspahr F. J., Piercey M. F. Morphine depresses dorsal horn neuron responses to controlled noxious and non-noxious cutaneous stimulation. — J. Pharmacol. exp. Ther., 1980, vol. 213, p. 456—461.
- (Erlenmeyer A., Sollier P.) Эрленмейер А., Солье П. Морфинизм и его лечение: Пер. с нем. СПб., 1899. — 474 с.
- Fixe K., Agnati L. F., Carrodi H. et al. Action of dopamine receptor agonists in forebrain and hypothalamus: rotational behavior, ovulation, and dopamine turnover. — Adv. Neurol., 1975, vol. 9, p. 223—242.
- Foltz E. L., White L. E. Modification of morphine withdrawal by frontal lobe cingulate lesions. — In: First Intern. Congr. Neurol. Sciences/Ed. L. von Bogaert a. J. Radermecker. — London: Pergamon press, 1959, p. 163—168.
- Frederickson R. C. A., Pinsky C. Morphine impairs acetylcholine release but facilitates acetylcholine action at a skeletal neuromuscular junction. — Nature (London), 1971, vol. 231, p. 93—97.
- Frederickson R. C. A., Pinsky C. Effects of cholinergic and anticholinergic drugs a partial cholinergic agonist on the development and expression of physical dependence on morphine in rat. — J. Pharmacol. exp. Ther., 1975, vol. 193, p. 44—55.
- Garar L., Mulas M. L., Peper G. The influence of raphe lesions on the effect of morphine on nociception and output. — Neuropharmacology, 1975, vol. 14, p. 259—263.
- Gianutsos G., Hynes M. D., Puri S. K. et al. effect of apomorphine and nigrostriatal lesions on aggression and striatal dopamine turnover during morphine withdrawal evidence for dopaminergic supersensitivity in protracted abstinence. — Psychopharmacologia, 1974, vol. 34, p. 37—44.
- Glick S. D., Cox R. D. Changes in morphine self-administration after brainstem lesions in rats. — Psychopharmacology, 1977, vol. 52, p. 151—156.
- Glick S. D., Cox R. S., Crane A. M. Changes in morphine self-administration and morphine dependence after lesions of the caudate nucleus in rat. — Psychopharmacologia, 1975, vol. 41, p. 219—224.
- Gomes C., Svensson T. H., Trolin G. Effects of morphine on central catecholamine turnover, blood pressure and heart rate in the rat. — Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol., 1976, vol. 294, p. 141—147.
- Gray E. G. Axo-somatic and axodendritic synapses in the cerebral cortex: an electron microscope study. — J. Anat. (London), 1959, vol. 93, p. 420—433.
- Gray E. G. A morphological basis for pre-synaptic inhibition. — Nature (London), 1962, vol. 193, N 4810, p. 82.
- Gray E. G. Tissue of the Central Nervous System. — In: Electron microscopic anatomy/Ed. S. M. Kurtz. — New York: Acad. Press, 1964, p. 369—417.
- Groppe G., Kuschinsky K. Stimulation and inhibition of serotonergic mechanisms in rat brain: alterations of morphine effects on striatal dopamine metabolism and on motility. — Neuropharmacology, 1975, vol. 14, n. 659—664.
- Grumbach L., Shelofsky M., Boston J. E. The kinetics of physical dependence to morphine in the rat. — Pharmacology, 1974, vol. 11, p. 38—51.
- Guara G., Torrellas A., Bodell S., Borrell J. The effects of acute and chronic administration of morphine on the turnover of brain and adrenal catecholamines in rats. — Psychopharmacology, 1980, vol. 68, p. 43—49.
- Gunne L. M. Catecholamines and 5 hydroxytryptamine in morphine tolerance and withdrawal. — Acta physiol. Scand., 1963, vol. 58, p. 84—91.
- Halliwel J. V., Kumar R. Influence of morphine dependence and withdrawal on circling behaviour in rats with unilateral nigral lesions. — Brit. J. Pharmacol., 1977, vol. 59, p. 454—455.
- Harris R. A., Daun A., Harris L. S. Effects of acute and chronic morphine administration on the incorporation of (³H)-lysine into mouse brain and liver proteins. — Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol., 1974, vol. 9, p. 289—300.
- Harris R. A., Iwamoto E. T., Loh H. H., Way E. L. Site-dependent analgesia after microinjection of morphine or lanthanum in rat brain. — Proc. West. Pharmacol. Soc., 1975, vol. 18, p. 275—278.

- Harris R. A., Loh H. H., Way E. L. Effects of divalent cations, cation chelators and an ionophore on morphine analgesia and tolerance. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1975, vol. 195, p. 488—498.
- Harris R. A., Harris L. S., Dunn A. Effect of narcotic drugs on ribonucleic acid and nucleotide metabolism in mouse brain. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1975, vol. 192, p. 280—287.
- Harris R. A., Loh H. H., Way E. L. Antinociceptive effects of lanthanum and cerium in non-tolerant and morphine tolerant-dependent animals. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1976, vol. 196, p. 288—297.
- Henderson G., North R. A. Depression by morphine of excitatory junction potentials in the vas deferens of the mouse. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1976, vol. 57, p. 341—346.
- Hebdrickson C. M., Lin S. Opiate receptors in highly purified neuronal cell populations isolated in bulk from embryonic chick brain. — *Neuropharmacology*, 1980, vol. 19, p. 731—739.
- Henwood R. W., Makurikiewicz-Kwilecki I. M. Possible role of brain histamine in morphine addiction. — *Life Sci.*, 1975, vol. 17, p. 55—56.
- Herz A. Central nervous sites of action of morphine in dependent and non-dependent rabbits. — In: 5th Int. Congr. Pharmacol., 1972 (Abstr.). — Bethesda, 1972, p. 148—149.
- Herz A., Blasig J., Papeschi R. Role of catecholaminergic mechanisms in the expression of the morphine abstinence syndrome in rat. — *Psychopharmacologia*, 1974, vol. 39, p. 121—143.
- Hill R. G., Pepper C. M. The effects of morphine and met-enkephalin on nociceptive neurones of the rat thalamus. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1976, vol. 58, p. 459—460.
- Hiller J. M., Pearson J., Simon E. J. Distribution of stereospecific binding of the potent narcotic analgesic etorphine in the human brain: predominance in the limbic system. — *Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.*, 1973, vol. 6, p. 1052—1062.
- Hosein E. A., Lapalme M., Vadas E. B. Monitoring the stereospecificity of morphine action in vivo and in vitro through brain membrane lipid fluidity. — *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1977, vol. 78, p. 194—201.
- Hughes J., Smith T., Morgan B. et al. Purification and properties of enkephalin—the possible endogenous ligand for the morphine receptor. — *Life Sci.*, 1975, vol. 16, p. 1753—1758.
- Huidobro F., Huidobro-Toro J. P., Way E. L. Studies on tolerance development to single doses of morphine in mice. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1976, vol. 198, p. 318—329.
- Hurlé M. A., Mediavilla A., Flórez K. Morphine, pentobarbital and naloxone in the ventral medullary chemosensitive areas: differential respiratory and cardiovascular effects. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1982, vol. 220, p. 642—648.
- Jacob J. J., Michaud I. M. Morphine opposed effects of Naloxone in anaesthetized dogs. — *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1976, vol. 222, p. 322.
- Jhamandas K., Sutak M. Modification of brain acetylcholine release by morphine and its antagonists in normal and morphine-dependent rats. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1974, vol. 50, p. 57—62.
- Jhamandas K., Sutak M. Morphine-naloxone interaction in the central cholinergic system: the influence of subcortical lesioning and electrical stimulation. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1976, vol. 58, p. 101—107.
- Johnson I. C., Ratner M., Gold G. V., Clauet D. H. Morphine effects on the levels and turnover of catecholamines in rat brain. — *Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.*, 1974, vol. 9, p. 41—53.
- Jones D. G., Revell E. The postnatal development of the synapse: a morphological approach utilizing synaptosomes. — *Z. Zellforsch.*, 1970, Bd 111, S. 179—194.
- Katz D. M., Steinberg H. Long-term isolation in rats reduces morphine response. — *Nature (London)*, 1970, vol. 228, p. 469—471.
- Kayan S., Mitchell C. Z. The role of soe-interval on the development of tolerance to morphine. — *Arch. int. Pharmacodyn. Ther.*, 1972, vol. 198, N 2, p. 238—241.
- Kaufman J. J., Koski W. S., Peat K. A systems and control theory approach to dynamic neurotransmitter balance in narcotic addiction and narcotic autogonism. — *Life Sci.*, 1975, vol. 17, p. 83—84.

- Kawana E., Aker K., Bruppacher H. Enlargement of synapti vesicles as an early sing of terminal degeneration in the rat candate nucleus. — J. Comp. Neurol., 1971, vol. 142, p. 297—307.
- Kayan S., Ferguson R. K., Mitchell C. L. An investigation of pharmacologic and behavioral tolerance to morphine in rat. — J. Pharmacol. Exp. Ther., 1973, vol. 185, p. 300—306.
- Kerr F. W., Pozuelo J. Suppression of physical dependence and induction of hyper sensitivity to morphine by stereotaxic hipotalamic lesions in addicted rats. A new theorig of addiction. — Mayo Clin. Proc., 1971, vol. 46, p. 653—665.
- Kerr W. L., Pozuelo J. Suppression of reduction of morphine dependence in rats by discrete steretaxiolesions in the hypothalamus. — Fed. Proc., 1971, vol. 30.
- Kirkpatrick J. B. Chromatolysis in the phpoglossal nucleus of the rat: an electron microscopic analysis. — J. Dairy. Sci., 1968, vol. 132, p. 189—212.
- Klee W. A., Streaty R. A. Narcotic receptor sites in morphine dependent rats. Nature (London), 1974, vol. 248, p. 761—763.
- Knoll J. Two kinds of opiate receptor. — Pol. J. Pharmacol. Pharm., 1977, vol. 29, p. 165—175.
- Korf J., Bunney B. S., Aghajanian G. K. Noradrenergic neurons: morphine inhibi tion of spontaneous activity. — Eur. J. Pharmacol. (Amst.), 1974, vol. 25, p. 165—169.
- Kosersky D. S., Harris R. A., Harris L. S. Naloxone-precipitated jumping activity in mice following the acute administration of morphine. — Eur. J. Pharma col. (Amst.), 1974, vol. 26, p. 122—124.
- Kosersky D. S., Kowolenko M. D., Howes J. F. Physical dependence and tolerance development after chronic exposure to low levels of morphine in the rat. Pharmacol. Biochem. Behav., 1980, vol. 12, p. 625—628.
- Kosterlitz H. W., Hughes J. S. Some thoughts on the significance of enkephalin, the endogenous ligand. — Life Sci., 1975, vol. 17, p. 91—96.
- Kuhar M. J., Pert C. B., Snyder S. H. Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain. — Nature (London), 1973, vol. 245, p. 447—450.
- Kuschinsky K. Evidence that morphine in creases dopamine utilization in corfora striata of rats. — Experientia, 1973, vol. 29, p. 1365—1366.
- Kuschinsky K., Hornykilwicz O. Effects of morphine on striatal dopamine meta bolism: possible mechanism of its opposite effect on locomotor activiti in rats and mice. — Eur. J. Pharmacol. (Amst.), 1974, vol. 26, p. 41—50.
- Kuschinsky K., Groppe G., Bosse A. On the relevance of serotonin ergic -dopa minergic interactions in effects of morphine in rats. — Pol. J. Pharmacol. Pharm., 1976, vol. 90, p. 161.
- Labrecque G., Damino E. F. Tolerance to and physical dependence on morplane, relation to neocortical acetylcholine release in the cat. — J. Pharmacol. exp. Ther., 1974, vol. 191, p. 189—200.
- Large W. A., Milton A. S. The effect of acute and chronic morphine administration on brain acetylcholine levels in the rat. — Brit. J. Pharmacol., 1970, vol. 38, p. 451—452.
- Lin M. T., Chi M. L., Chandra A., Tsay B. L. Serontonergeric mechanisms of beta-endorphin and clpnidine induced analgesia in rats. — Pharmacology, 1980, vol. 20, p. 323—328.
- Ling N., Burgus R., Guillemin R. Isolation, primary structure and synthesis of alpha-endorphin and gamma-endorphin two peptides of hypothalamic-hypo- physial origen with mirphinomimetic activity. — Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1976, vol. 73, p. 3042—3046.
- Martin W. R., Eades C. G. Demonstration of tolerance and physical dependence in the dog following a short-term infusion of morphine. — J. Pharmacol. exp. Ther., 1961, vol. 133, p. 262—270.
- Martin W. R., Eades C. G. A comparison between acute and chronic physical de- pendence in the chronic spinal dog. — J. Pharmacol. exp. Ther., 1964, vol. 146, p. 383—394.
- Maruyama Y., Sawa A., Hosoya E. A simple method for the determination of dependence-producing drugs by gas chromatography. — Bull. Narcot., 1975, vol. 27, p. 37—45.

- Matthews J. D., Labrecque G., Domino E. F. Effects of morphine, naloxone and haloxone on neocortical release of acetylcholine in the rat. — *Psychopharmacologia*, 1973, vol. 29, p. 113—120.
- Mehra V. Z. Cholinergic mechanisms in narcotic analgesics. — *24th Int. Congr. Physiol. Sci.* — New Delhi, 1974, vol. 10, p. 120—121.
- Meldrum M. J., Isom G. E. Role of monoaminergic systems in morphine induced respiratory depression. — *Neuropharmacology*, 1981, vol. 20, N 2, p. 169—177.
- Misra A. L., Vadlamani N. L., Pontani R. B. Differential effects of opiates on the incorporation of (C^{14}) thiamine in the central nervous system of the rat. — *Experientia*, 1977, vol. 33, p. 372—374.
- Montel H., Starke K., Taube H. D. Morphine tolerance and dependence in noradrenaline neurones of the rat cerebral cortex. — *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*, 1975, vol. 288, p. 415—426.
- Mule S. J., Hasella G. A., Glonet D. H. Localization of levo- H^3 -methadone in synaptic membranes of rat brain. Report to the Committee on problems of drug dependence. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1972, p. 322—339.
- Mullin W. J. Central release of acetylcholine following administration of morphine to unanesthetized rabbits. — *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, 1974, vol. 52, p. 369—374.
- Mullin W. J., Phillips J. W. Acetylcholine release from the brain of unanesthetized cats following habituation to morphine and during precipitation of the abstinence syndrome. — *Psychopharmacologica*, 1974, vol. 36, N 2, p. 85—99.
- Mushlin B. E., Grell R., Cochran J. Studies of tolerance. I. The role of the interval between doses on the development of tolerance to morphine. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1976, vol. 196, p. 280—287.
- Nasello A. G., Depiante R., Tabahausu M. et al. Effect of morphine on the RNA and ATP concentration of brain structures of the rat. — *Pharmacology*, 1973, vol. 10, p. 56—59.
- Nistri A. Morphine-induced changes in the spontaneous and electrically evoked acetylcholine release from the isolated spinal cord. — *Brain Res.*, 1976, vol. 110, p. 403—406.
- Novikoff A. B. The endoplasmic reticulum: a cytochemist's view (a review). — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1976, vol. 73, N 8, p. 2781—2787.
- Papeschi R., Theiss P., Hers A. Effects on morphine on the turnover of brain catecholamines and serotonin in rats—acute morphine administration. — *Eur. J. Pharmacol.*, 1975, vol. 34, p. 253—261.
- Pasternak G. W., Goodman R., Snyder S. H. An endogenous morphine-like factor in mammalian brain. — *Life Sci.*, 1975, vol. 16, p. 1765—1769.
- Pasternak G. W., Simantov R., Snyder S. K. Characterisation of an endogenous morphine-like factor (enkephalin) in mammalian brain. — *Mol. Pharmacol.*, 1976, vol. 12, p. 504—513.
- Pert A., Hulsebus R. Effect of morphine on intracranial selfstimulation behavior following brain amine depletion. — *Life Sci.*, 1975, vol. 17, p. 19—20.
- Pert A., Yaksh T. Localizations of the antinociceptive action of morphine in primate brain. — *Pharm. Biochem. Behav.*, 1975, vol. 3, p. 133—138.
- Pert C. B., Kuhar M. J., Snyder S. H. Autoradiographic localization of the opiate receptor in rat brain. — *Life Sci.*, 1975, vol. 16, p. 1849—1857.
- (Peters A., Palay S. L., Webster F.) Пурпер А., Палей С., Вебстер Ф. Ультраструктура нервной системы: Пер. с англ. — М.: Мир, 1972. — 175 с.
- Peterson G. R., Webster G. W., Shuster L. Effect of narcotics on enzymes of acetylcholine metabolism in cultured cells from embryonic chick brains. — *Neuropharmacology*, 1974, vol. 13, p. 365—376.
- Phillis J. W., Mullin W. J., Pirishy C. Morphine enhancement of acetylcholine release into the lateral ventricles and from the cerebral cortex of anesthetized rats. — *Comp. Gen. Pharmacol.*, 1973, vol. 4, p. 189—200.
- Pozuelo J., Kerr F. W. L. Suppression of craving and other signs of dependence in morphine-addicted monkeys by administration of alpha-methyl-para tyrosine. — *Proc. Mayo Clin.*, 1972, vol. 47, p. 621—628.
- Proudfit H. K., Anderson E. G. Morphine analgesia: blockade by raphe magnus lesions. — *Brain Res.*, 1975, vol. 98, p. 612—618.

- Redjemi E., Oliveras J. L., Gnibland G., Besson J. M. Analgesie induite par le stimulation du noyan central inferiens fu raphe chez le chat. — C. R. Acad. Sci. (Paris), 1974, vol. 279, p. 1105—1107.
- Robertis E. D. Hystophysiology of synapses and neurosecretion Ed. D. P. Eduardo, M. D. De Robertis. — Oxford—London—Edinburg—New York, 1964. — 224 p.
- Rochat C., Cervo L., Romandini S., Samanin R. Differences in the effect of d-Fenfluramine and morphine on varicus responses of rats to painful stimuli. — Psychopharmacology, 1982, vol. 76, N 2, p. 188—193.
- Ronnback L., Persson L., Hansson H. A. et al. 14-3-2 protein in rat brain synapses. — Experientia, 1977, vol. 33, N 8, p. 1094—1095.
- Ronai A. Z., Berzetei J., Rajusz S. Differenciation between opioid peptides by naltrexone. — Eur. J. Pharmacol., 1977, vol. 4, p. 393—394.
- Sanjacon G., Houde-Depuis M., Vanier R., Labrecque G. Calcium induced modification of inhibition of acetylcholine release by morphine. — J. Neurochem., 1977, vol. 28, p. 881—884.
- Sanghvi I. S., Gershon S. Brain calcium and morphine action. — Biochem. Pharmacol., 1977, vol. 26, p. 1183—1185.
- Saroh M., Zieglgansberger W., Fries W., Herz A. Opiate agonist-antagonist interaction at cortical neurons of naive and tolerant/dependent rats. — Brain Res., 1974, vol. 82, p. 378—382.
- Schechter P. J., Lovenberg W., Shoerdsma A. Dissociation of morphine tolerance and defence from brain serotonin synthesis rate in mice. — Biochem. Pharmacol., 1972, vol. 21, p. 751—753.
- Schauman O. Die neuen synthetischen Anagletika. — Arch. exp. Pathol. Pharmacol., 1952, vol. 216, p. 48—75.
- Schenk S., Coupal A., Williams T., Shizgal P. A within-subject comparison of the effects of morphine on lateral hypothalamic and central gray self-stimulation. — Can. Pharmacol. Biochem. Behav., 1981, vol. 15, p. 37—41.
- Schlumpf M., Lichtensteiger W., Langemann H. et al. A fluorometric micromethod for the simultaneous determination of serotonin, noradrenalin, and dopamine in milligrane amounts of brain tissue. — Biochem. Pharmacol., 1975, vol. 13, p. 2337—2346.
- Schmidt W. K., Way E. L. Effect of a calcium chelator on morphine tolerance development. — Eur. J. Pharmacol., 1980, vol. 63, p. 243—250.
- Seeberg U., Kuschinski K., Sontag H. Inhibition by opiate narcotics of rat flexor motoneurons. — Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol., 1978, vol. 301, p. 181.
- Sharkawi M., Schulman M. P. Inhibition by morphine of the release of [¹⁴C]-acetylcholine from rat brain cortex slices. — Pharm. Pharmacol., 1969, vol. 21, p. 546.
- Shelgar R. S., Vogt M. Mapping, in the rat central nervous system, of morphine-induced changes in turnover of 5-hydroxytryptamine. — J. Physiol. (London), 1981, vol. 314, p. 395—400.
- Sherman A. D., Gebhart G. T. An evolution of the analgesia induced by morphine and gamma-hydroxybutyrate. — Arch. int. Pharmacodyn., 1975, vol. 213, N 2, p. 195—199.
- Siegel S. Morphine analgesic tolerance: its situation specificity supports a Pavlovian conditioning model. — Science, 1976, vol. 193, N 4250, p. 323—325.
- Simantov R. Basal and potassium stimulated, calcium dependent endorphins release from pituitary celes. — Life Sci., 1978, vol. 23, p. 2505—2508.
- Simon E. J., Hiller J. M., Edelman I. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H). Etorphine to rat-brain homogenate. — Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1973, vol. 70, p. 1947—1949.
- Slater P., Beundell C. The effects of intraventricular 6-hydroxydopamine and 5,6-dihydroxytryptamine on morphine induced locomotor stimulation. — Naumyn-Schmied. Arch. Pharmacol., 1980, vol. 312, p. 219—224.
- Smits S. E. Quertitation of physical dependence in mice by naloxone-precipitated jumping after a single dose of morphine. — Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol., 1975, vol. 10, p. 651—661.
- Stavinoha W. B., Hosoya E., Maruyama Y., Modak A. M. Resional acetylcholine content in Mouse Brain after morphine tablet implantation. — Arch. int. Pharmacodyn., 1977, vol. 225, p. 58—63.

- Stone T. W. Strychnine, morphine and monamine depression. — *Life Sci.* 1975, vol. 13, p. 125—133.
- Sun C. L., Gatipon G. R. Effects of morphine sulfate on median bulboreticular response to peripherally applied noxious stimuli. — *Exp. Neurol.* 1975, vol. 52, p. 1—12.
- Suzne T., Jessell T. Opiate analgesics and endorphins inhibit rat dorsal root potentials in vitro. — *Neurosci. Lett.*, 1980, vol. 16, p. 161—166.
- Swift H., Hruban Z. Focal degradation as a biological process. — *Fed. Proc.* 1964, vol. 23, p. 1026—1037.
- Szerb J. C. Lack of effect of morphine in reducing the release of labelled acetylcholine from brain slices stimulated electrically. — *Eur. J. Pharmacol. (Amst.)* 1974, vol. 29, p. 192—194.
- Takagi H., Nakama M. Effect of morphine and nolorphine on the content of dopamine in mouse brain. — *Jap. J. Pharmacol.*, 1966, vol. 16, p. 483—484.
- Tatum A. L., Seevers M. H. Theories on drug addiction. — *Physiol. Rev.*, 1929, vol. 36, p. 447—475.
- Terenius L. Characteristics of the "receptor" for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain. — *Acta pharmacol.*, 1973, vol. 33, p. 377—384.
- Terenius L., Wahlstrom A. Morphine-like ligand for opiate receptors in human CSF. — *Life Sci.*, 1975, vol. 16, p. 1959—1964.
- Tseng L. F., Menon M. K., Loh H. H. Brain lesions modifying the abstinence signs in morphine-dependent rats. — *Neuropharmacology*, 1975, vol. 14, p. 247—250.
- Tyers M. B. A classification of opiate receptors that mediate antinociception on animal. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1980, vol. 69, p. 503—512.
- Vogel V. H., Isbell H. The addiction liability of methadone abstinence syndrome. — *Amer. J. Psychiatr.*, 1949, vol. 105, p. 909—914.
- Walberg F. Elongated vesicles in terminal boutons of the central nervous system: a result of aldehyde fixation. — *Acta Anat. (Basel)*, 1966, vol. 65, p. 224—235.
- Waterfield A. A., Kosterlitz H. W. Stereospecific increase by narcotic antagonists of evoked acetylcholine output in guinea-pig ileum. — *Life Sci.*, 1975, vol. 16, p. 1787—1792.
- Watson S. J., Berger P. A., Akil H. Effects of naloxone on schizophrenia reduction in hallucinations in a subpopulation of subjects. — *Science*, 1978, vol. 261, N 4350, p. 73—76.
- Way E. L., Loh H. H., Shen F. H. Simultaneous quantitative assessment of morphine tolerance and physical dependence. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1969, vol. 167, p. 1—8.
- Wei E., Loh H. H., Way E. L. Brain sites of precipitated abstinence in morphine dependent rats. — *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1973, vol. 185, N 1, p. 108—115.
- West K. B., Hernandez L. L., Appel J. B. Drugs and visual perception: effects of LSD, morphine and chlorpromazine on accuracy, bias, and speed. — *Psychopharmacology*, 1982, vol. 76, N 4, p. 320—325.
- Wilker A., Carter R. L. Effects of single doses of N-Allynormorphine of hindlimb reflexes of chronic spinal dogs during cycles of morphine addiction. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1953, vol. 109, p. 92—101.
- Wilker A., Fraser H. F., Isbell H. N-Allynormorphine: effect of single doses and precipitation of acute abstinence syndromes during addiction to morphine, methadone or heroin in man (post addicts). — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1953, vol. 109, p. 8—20.
- Wolff P. O. Zur Frage der suchtigen Ärzte (Problem of drug addiction of physicians). — *Schweiz. med. Wschr.*, 1957, Bd 87, S. 442—444.
- Yamamoto H., Harris R. A., Loh H. H., Way E. L. Effects of morphine tolerance and dependence on Mg^{++} dependent ATPase activity of synaptic vesicles. — *Life Sci.*, 1977, vol. 20, p. 1533—1539.
- Yarbrough G. G., Buxbaum D. M., Sanders-Bush E. Increased serotonin turnover acutely treated mice. — *Biochem. Pharmacol.*, 1972, vol. 21, p. 2667—2669.
- Yarbrough G. G., Buxbaum D. M., Sanders-Bush E. Biogenic amines and narcotic effects. II. Serotonin turnover in the rat after acute and chronic morphine administration. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1973, vol. 185, p. 328—335.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие Э. А. Бабаян	3
Введение	7
Глава 1. Клинические аспекты морфинной наркомании	10
Глава 2. Роль различных образований мозга в реализации действия морфина на центральную нервную систему	32
Глава 3. Изменения ультраструктуры тел нервных клеток при острой морфинной интоксикации	37
Глава 4. Изменения ультраструктуры тел нервных клеток при хронической морфинной интоксикации	58
Глава 5. Патология дендритов при острой и хронической морфинной интоксикации	75
Глава 6. Изменения ультраструктуры синапсов при острой и хронической морфинной интоксикации	91
Глава 7. Изменения ультраструктуры нервных клеток в культуре тканей при воздействии морфина	115
Глава 8. Адренергические и холинергические механизмы в реализации действия морфина	118
Глава 9. Опиатные рецепторы	131
Глава 10. Механизмы развития толерантности, физической зависимости и абстинентного синдрома	134
Глава 11. Лечение морфинной наркомании	145
Заключение	154
Список литературы	161

CONTENTS

Preface, <i>E. A. Babayan</i>	3
Introduction	7
<i>Chapter 1.</i> Clinical aspects of morphine addiction	10
<i>Chapter 2.</i> Role of different brain structures in the effects of morphine on the central nervous system	32
<i>Chapter 3.</i> Changes of the ultrastructure of nerve cells bodies induced by acute morphine intoxication	37
<i>Chapter 4.</i> Changes of the ultrastructure of nerve cells bodies induced by chronic morphine intoxication	58
<i>Chapter 5.</i> Pathological changes of dendrites induced by acute or chronic morphine intoxication	75
<i>Chapter 6.</i> Changes of the ultrastructure of synapses induced by acute or chronic morphine intoxication	91
<i>Chapter 7.</i> Morphine induced changes of the ultrastructure of nerve cells in the tissue culture	115
<i>Chapter 8.</i> Adrenergic and cholinergic mechanisms involved in the development of morphine effects	118
<i>Chapter 9.</i> Opiate receptors	131
<i>Chapter 10.</i> Mechanisms responsible for the development of tolerance, physical dependence and abstinence syndrome.	134
<i>Chapter 11.</i> The treatment of morphine addiction	145
Conclusion	154
Bibliography	161

ГЕОРГИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ МОРОЗОВ,
НИКОЛАЙ НИКОЛАЕВИЧ БОГОЛЕПОВ

Морфинизм

Зав. редакцией *А. Р. Ананьева*
Редактор *Л. И. Сухорукова*
Редактор издательства *О. П. Зубарева*
Художественный редактор *Т. М. Смага*
Переплет художника *Л. Саксонова*
Технический редактор *В. И. Табенская*
Корректор *Т. Л. Григорьева*

ИБ 3642

Сдано в набор 16.02.84. Подписано к печати 18.07.84. Т—02613. Формат бумаги 60×90^{1/16}. Бумага мелованная. Гарнитура обыкновенная. Печать высокая. Усл. печ. л. 11,0. Усл. кр.-отт. 11,25. Уч.-изд. л. 13,21. Тираж 9000 экз. Заказ № 1973. Цена 1 р. 70 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина» 103062, Москва, Петроверигский пер., 6/8

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. Москва, 113105, Нагатинская, 1.





1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

1964

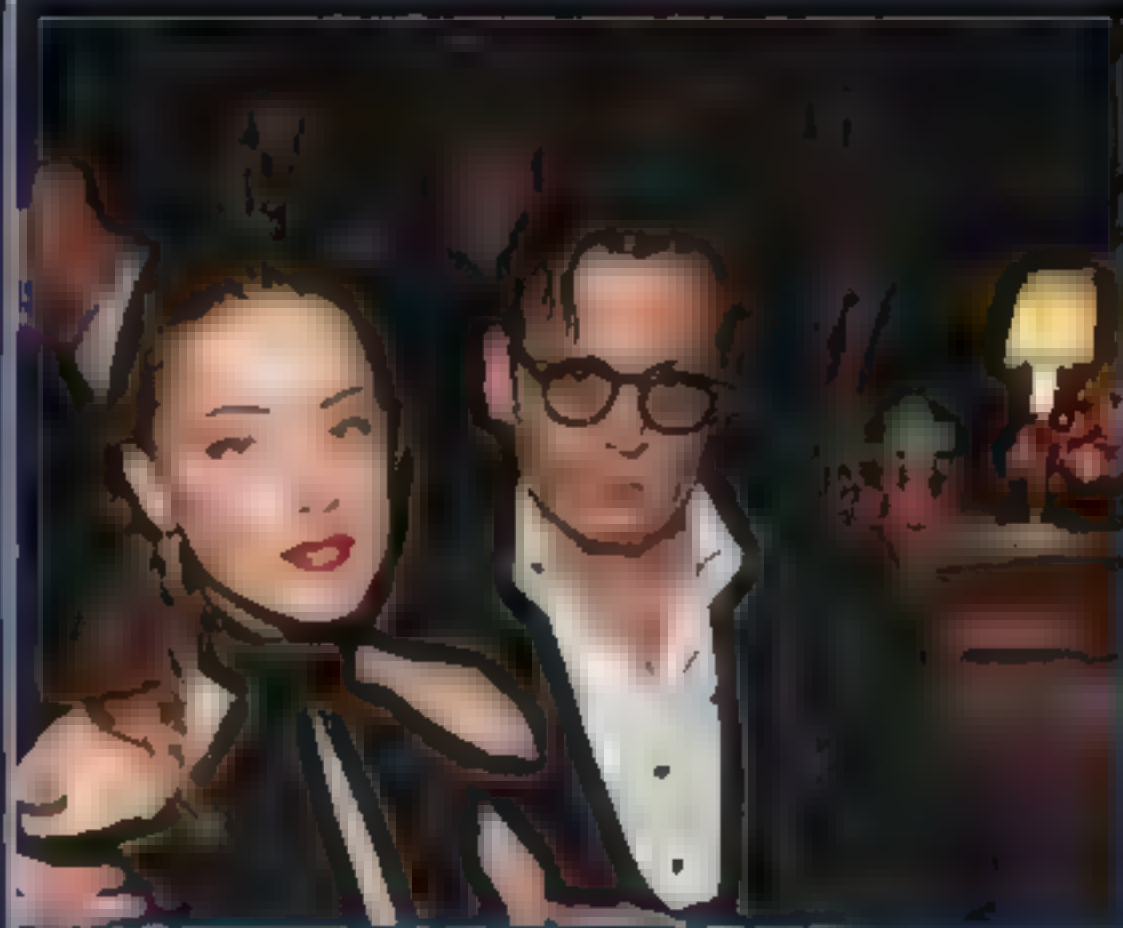
1964

1964

1964

1964

1964



**LAW &
CRIME**
CHANNEL

FOR WRITTEN COVERAGE & ANALYSIS ON THE DEPP TRIAL

GO TO LAWANDCRIME.COM (LINK IN THE DESCRIPTION)

is it a picture of you and mr.
Depp at the event the night



SUBSCRIBE TO THE LAW&CRIME NEWSLETTER FOR DAILY CASE UPDATES

LINK IN VIDEO DESCRIPTION
shot glass is Johnny's liquor I don't



WATCH LIVE: Amber Heard Testifies in Defamation Trial - Johnny Depp v Amber Heard Day

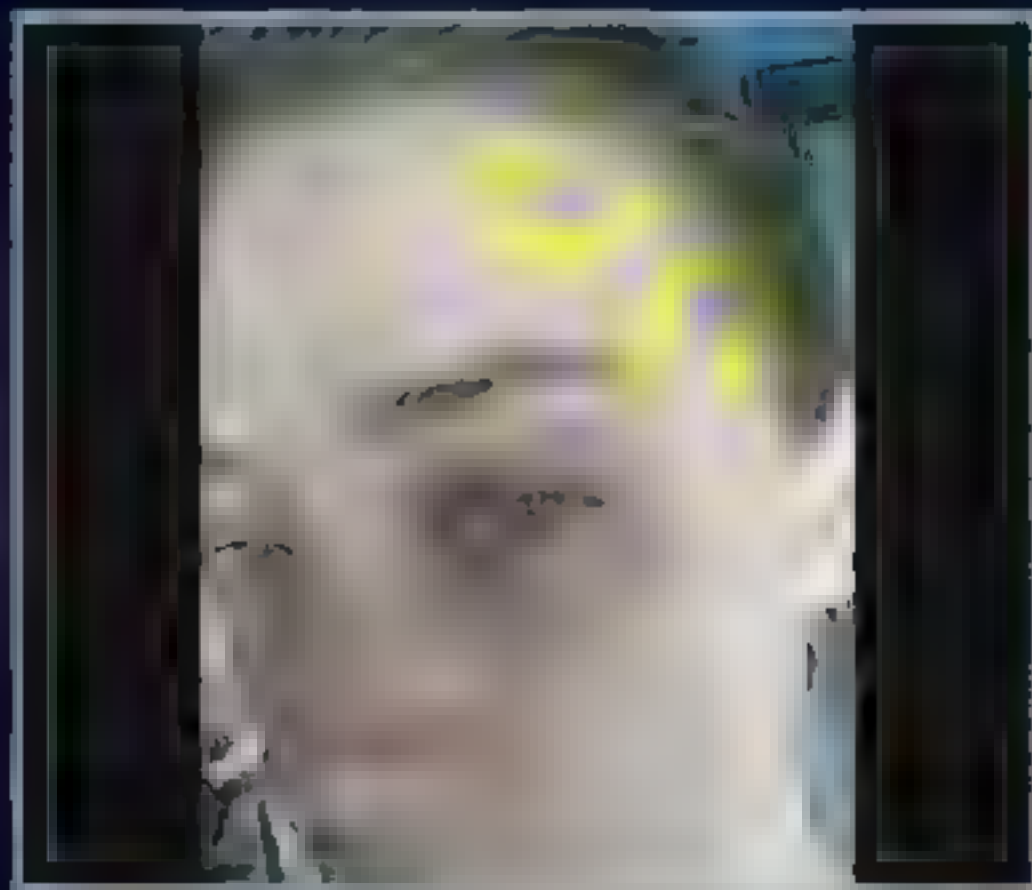


LAW &
CRIME
CHANNEL

FOR WRITTEN COVERAGE & ANALYSIS ON THE DEPP TRIAL

GO TO LAWANDCRIME.COM (LINK IN THE DESCRIPTION)

pictures of their client to
People magazine and the middle



SUBSCRIBE TO THE LAW&CRIME NEWSLETTER FOR DAILY CASE U

LINK IN VIDEO DESCRIPTION

what injuries did you have I had
bruising on my temple my chin



#JohnnyDepp #AmberHeard

WATCH LIVE: Amber Heard Testifies in Defamation Trial - Johnny Depp v Amber Heard Day



LAW & CRIME
CHANNEL

SUBSCRIBE TO THE LAW&CRIME NEWSLETTER FOR DAILY CASE UPDATES

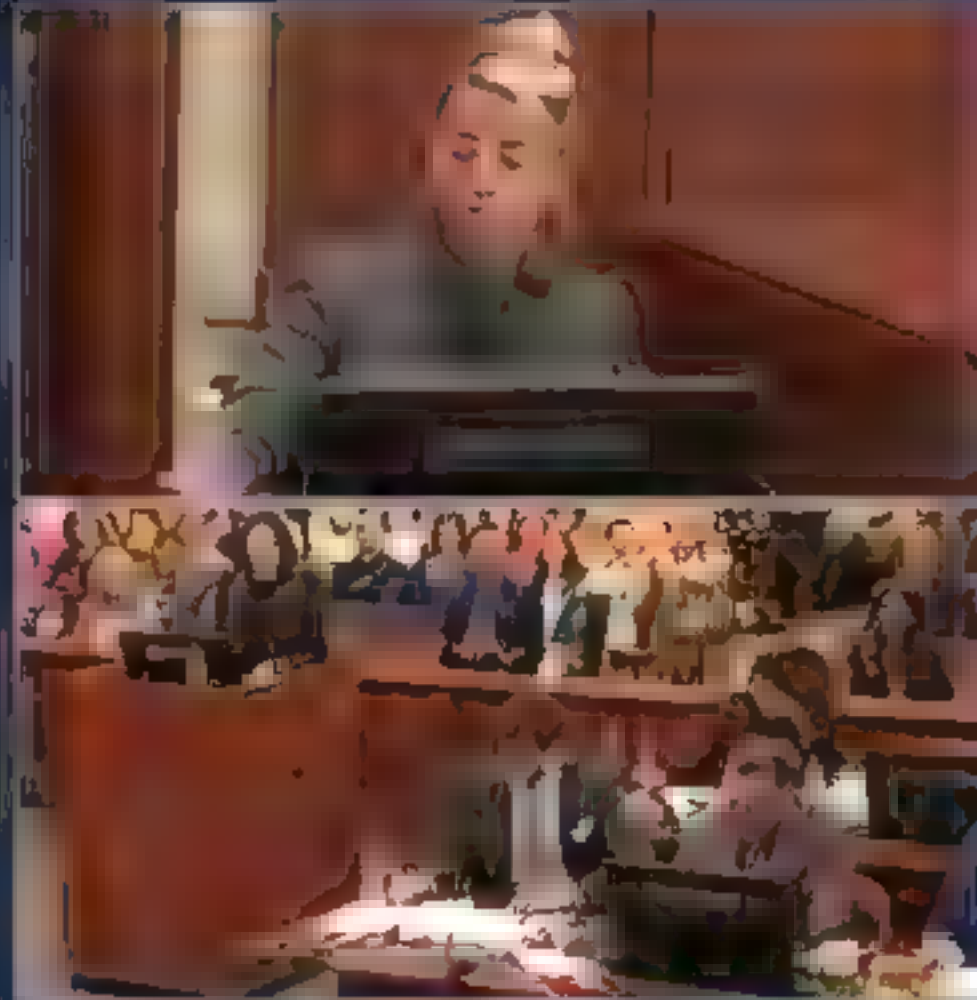
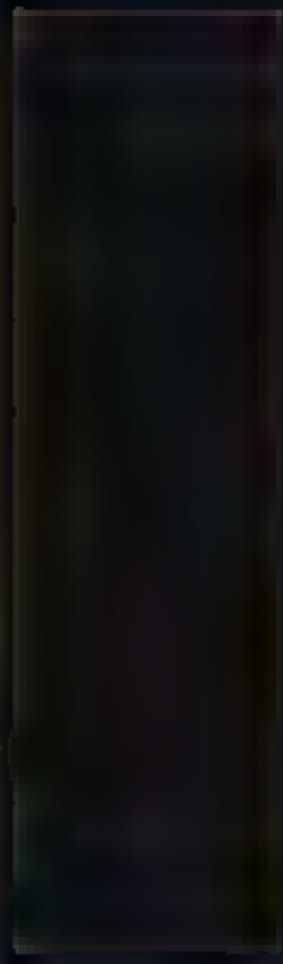
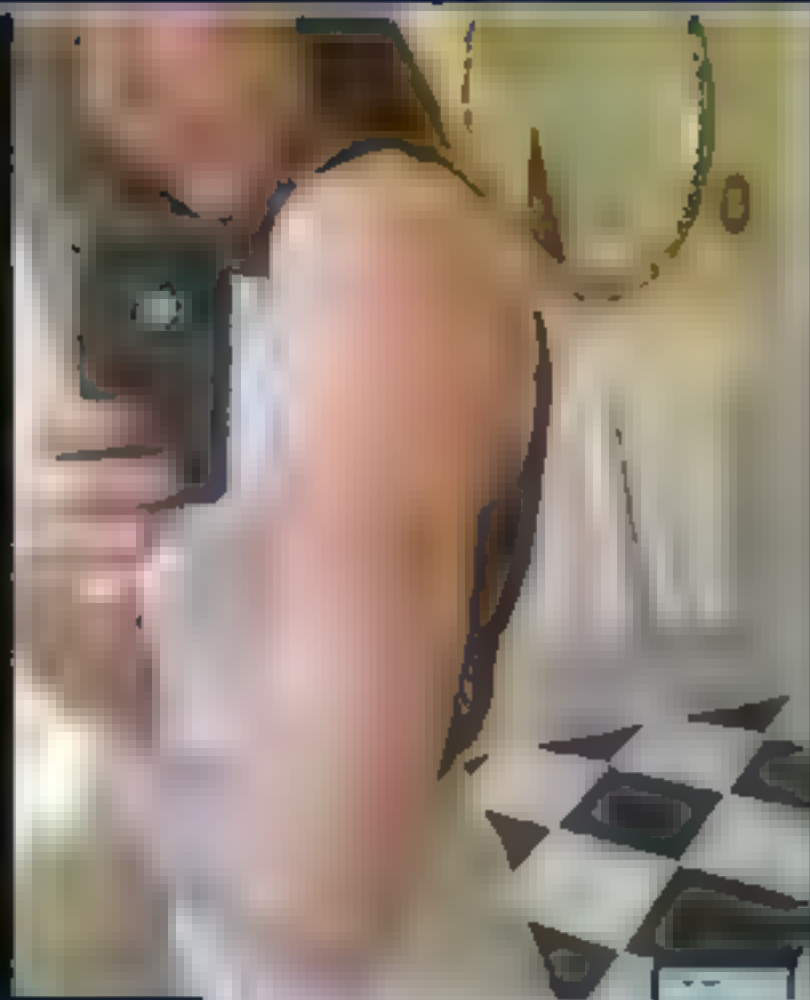
[LINK IN VIDEO DESCRIPTION](#)

fucking hate you

Johnny Depp Amber Heard

WATCH LIVE: Amber Heard Testifies in Defamation Trial → Johnny Depp v Amber Heard Day 15

Интересные сообщения



**LAW &
CRIME**
CHANNEL

FOR WRITTEN COVERAGE & ANALYSIS ON THE DEPP TRIAL

GO TO LAWANDCRIME.COM | LINK IN THE DESCRIPTION



LAW & CRIME
CHANNEL

SUBSCRIBE TO THE LAW&CRIME NEWSLETTER FOR DAILY CASE

[LINK IN VIDEO DESCRIPTION](#)

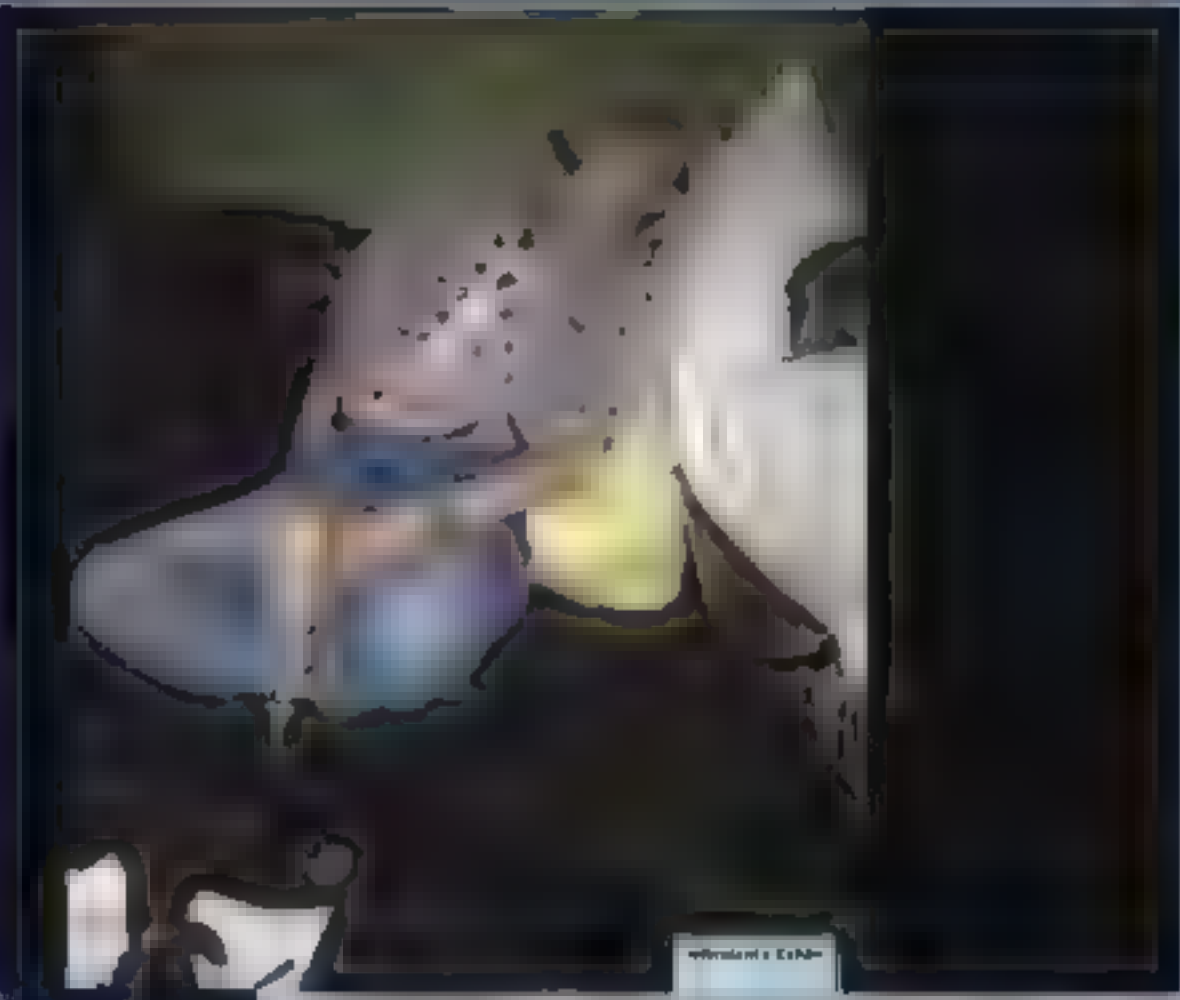
somebody who didn't do cocaine
and was against it

Johnny Depp - Standard

WATCH LIVE: Amber Heard Testifies in Defamation Trial - Johnny Depp v Amber Heard Day 14

Alt

100% accessibility



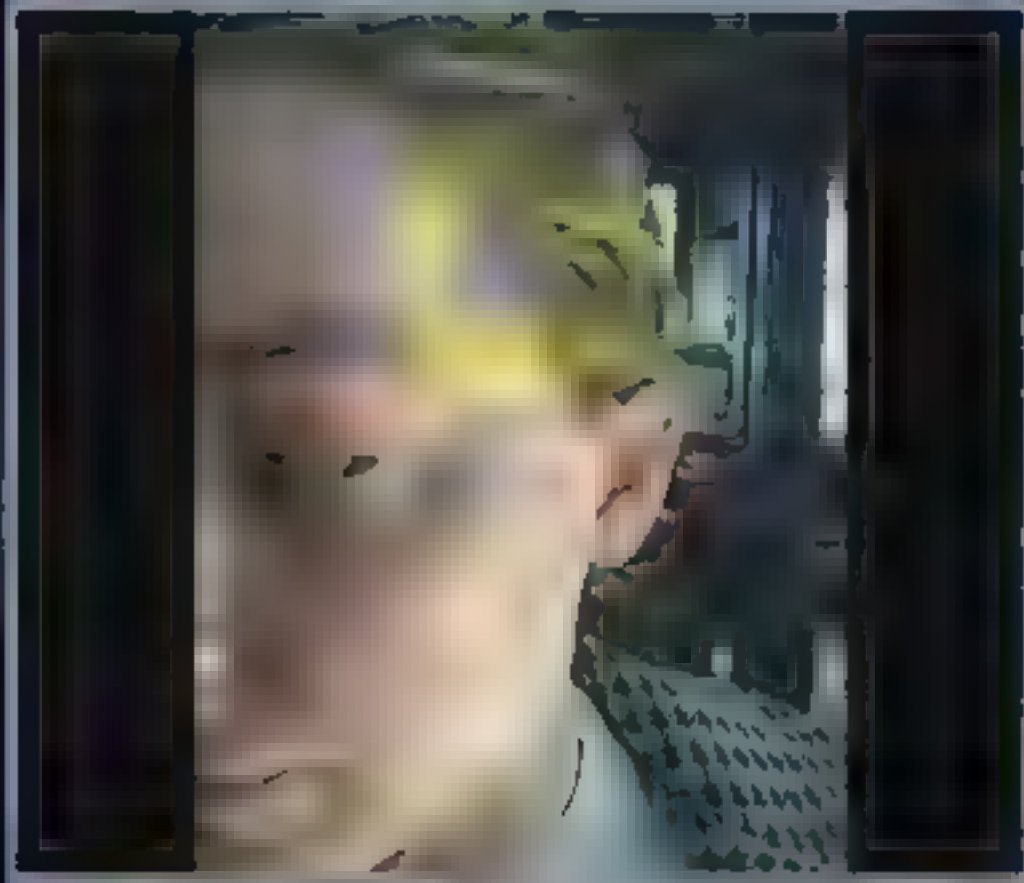
**LAW &
CRIME**
CHANNEL

FOR WRITTEN COVERAGE & ANALYSIS ON THE DEPP TRIAL

GO TO LAWANDCRIME.COM LINK IN THE DESCRIPTION

and I was worried about how bad
the

Full Episode



LAW & CRIME
CHANNEL

SUBSCRIBE TO THE LAW&CRIME NEWSLETTER FOR DAILY CASE UPDATES

LINE IN A pretty

15



WATCH LIVE: Amber Heard Testifies in Defamation Trial - Johnny Depp v Amber Heard Day

Just thought you should know that there exists a book titled "Disco BloodL

We need that book

Is it about last Friday night by any chance?

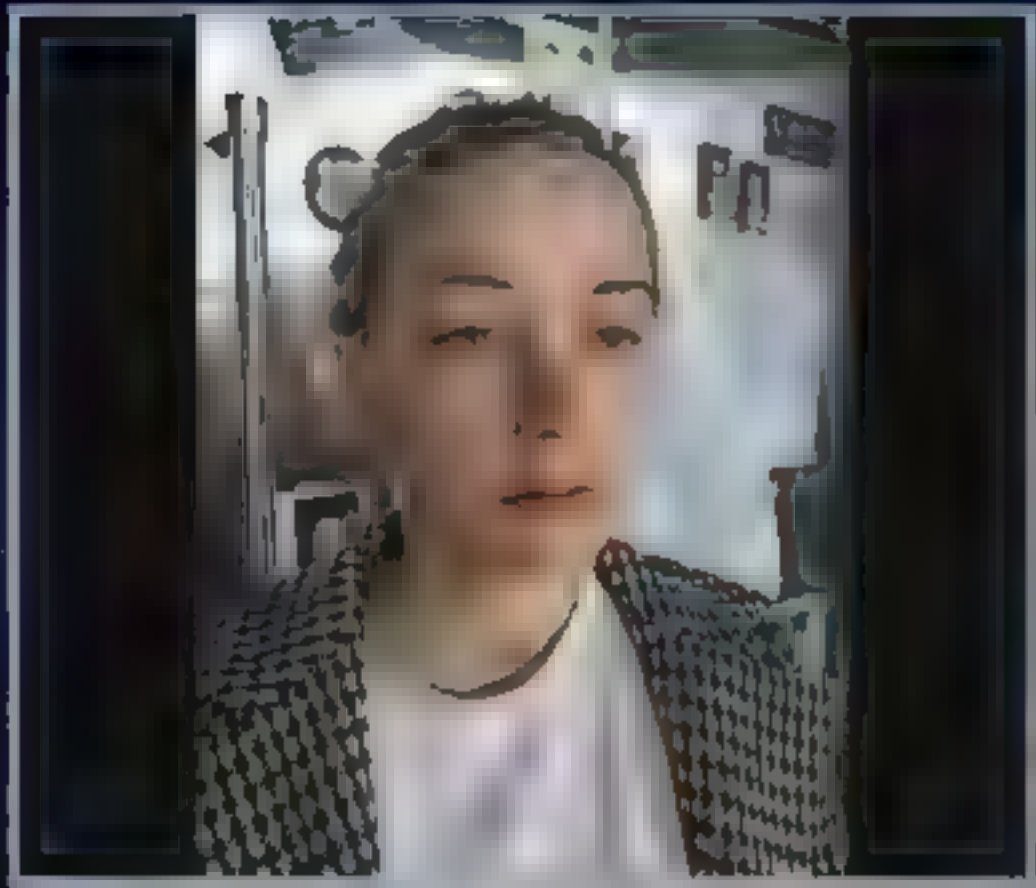
How can you make me smile about such a hideous moment??? Yes. It is
luck on love you you can!!



SUBSCRIBE TO THE LAW&CRIME NEWSLETTER FOR DAILY CASE UPDATES

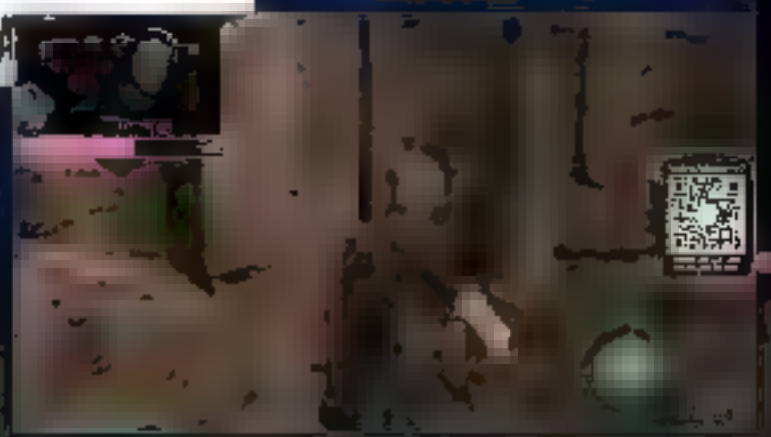
[LINK IN VIDEO DESCRIPTION](#)

а я не собираюсь повторить остальную часть,
не



SUBSCRIBE TO THE LAW&CRIME NEWSLETTER FOR DAILY CASE UPDATES

[LINK IN VIDEO DESCRIPTION](#)



Amber Heard Testifies in Defamation Trial

WATCH LIVE: Amber Heard Testifies in Defamation Trial - Johnny Depp v Amber Heard Day 15



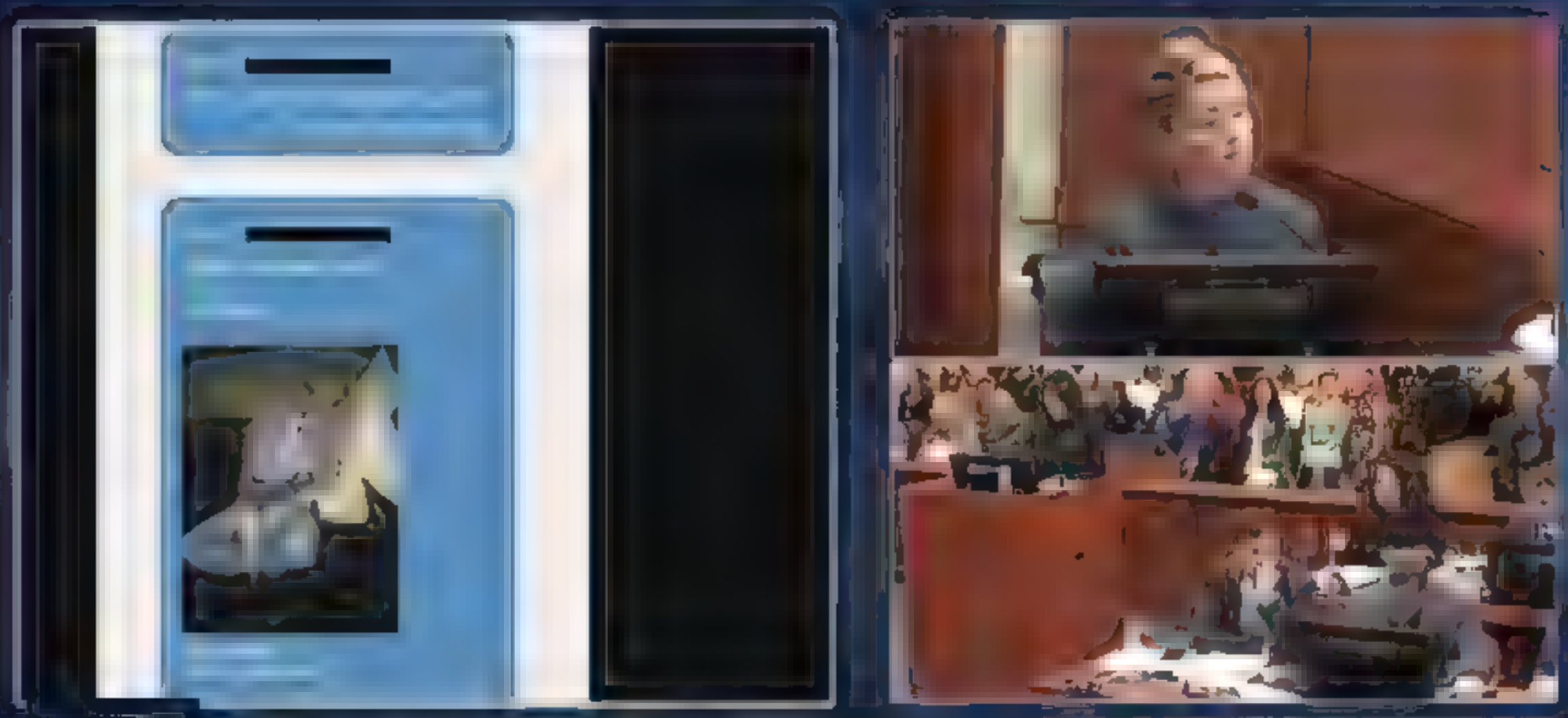
**LAW &
CRIME**
CHANNEL

FOR WRITTEN COVERAGE & ANALYSIS ON THE DEPP TRIAL

GO TO LAWANDCRIME.COM | LINK IN THE DESCRIPTION

therefore lines of cocaine on
this table right misheard in

© 2015 LAW & CRIME CHANNEL. ALL RIGHTS RESERVED.



LAW &
CRIME
CHANNEL

FOR WRITTEN COVERAGE & ANALYSIS ON THE DEPP TRIAL

GO TO LAWANDCRIME.COM | LINK IN THE DESCRIPTION

he also showed this jury
pictures of cocaine do you

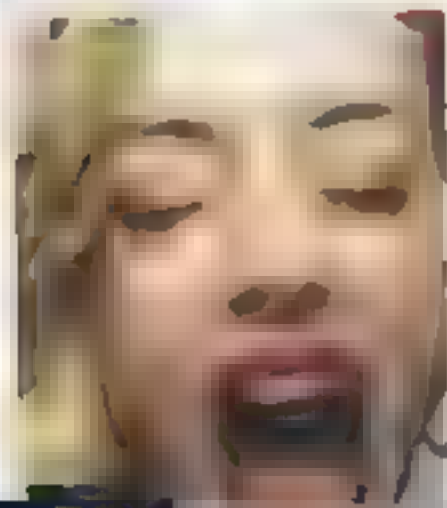
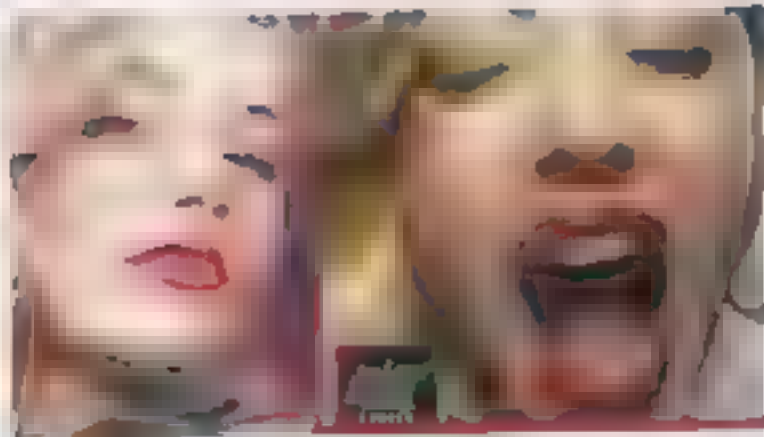
Law & Crime Channel



SUBSCRIBE TO THE LAW&CRIME NEWSLETTER FOR DAILY CASE UPDATES

[LINK IN VIDEO DESCRIPTION](#)

you ruined my fucking life



**LAW &
CRIME**
CHANNEL

FOR WRITTEN COVERAGE & ANALYSIS ON THE DEPP TRIAL

GO TO LAWANDCRIME.COM LINK IN THE DESCRIPTION

thank you



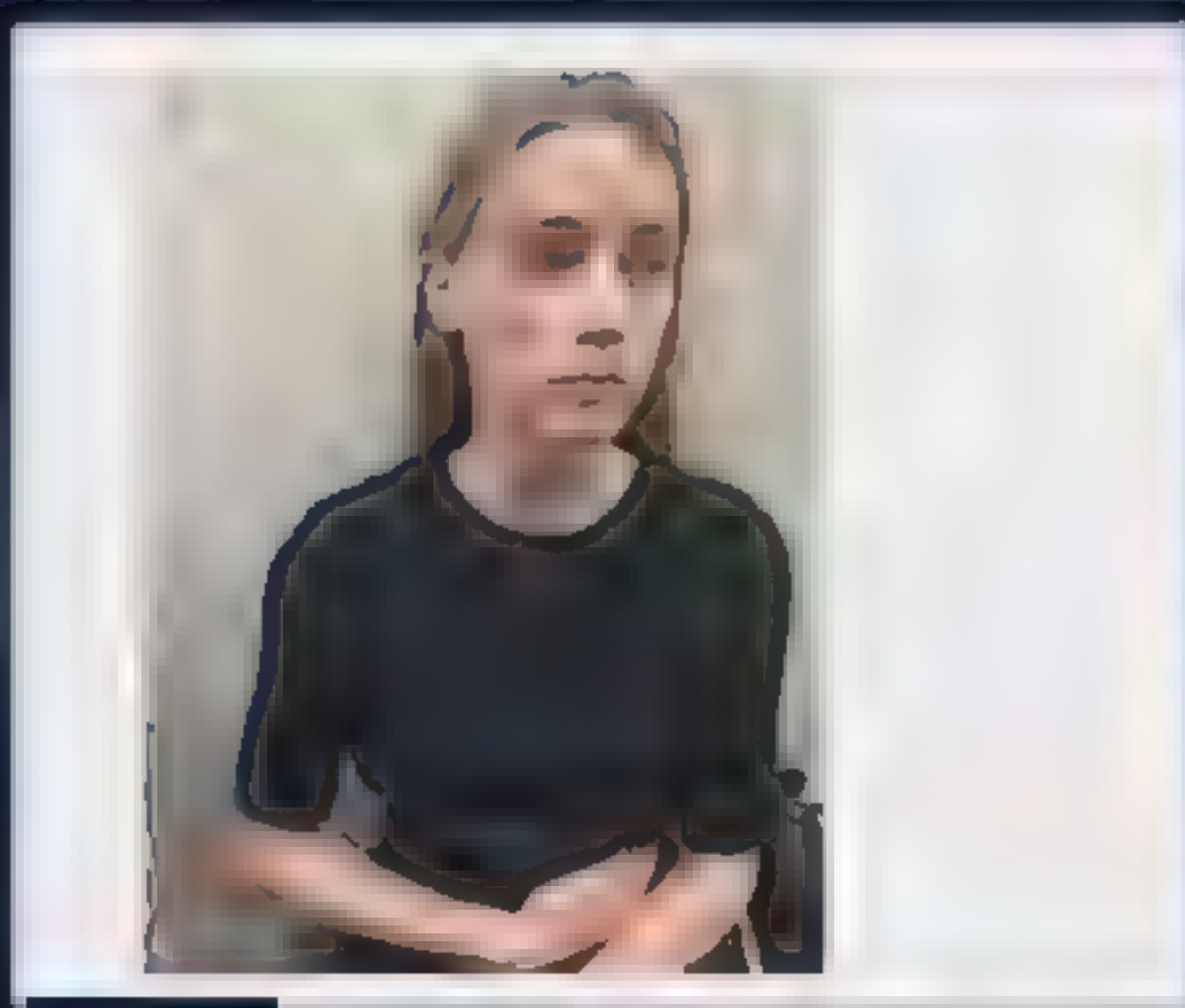
**LAW &
CRIME**
CHANNEL

FOR WRITTEN COVERAGE & ANALYSIS ON THE DEPP TRIAL

GO TO LAWANDCRIME.COM | LINK IN THE DESCRIPTION

you after the ends that on
December 15th 2015





**LAW &
CRIME**
CHANNEL

FOR WRITTEN COVERAGE & ANALYSIS ON THE DEPP TRIAL

GO TO LAWANDCRIME.COM (LINK IN THE DESCRIPTION)

courthouse and screamed at me



YouTube

Ваше имя: пароль



SUBSCRIBE TO THE LAW&CRIME NEWSLETTER FOR DAILY CASE UPDATES

[LINK IN VIDEO DESCRIPTION](#)

Johnny Depp: Amber Heard

WATCH LIVE: Amber Heard Testifies in Defamation Trial - Johnny Depp v Amber Heard Day 15

Интересные сообщения



Characters & Creation

Lead Designer

MARUO MANA

Modeling

YOSHINOBU MATSUDA

YOSHIOKI HATTORI

YASUO KONDOO

KIMOTO



Characters & Credits

Main

NAOMI TANIGUCHI

NONO YAMAZAKI

MIRO NISHIMURA

KENJI SATO

Special Thanks

KENJIROU KOSHI

MAKINA KUROKI

YAMAMOTO



Visual Effects

Lead Designer

TAKUO HASEGAWA

Designers

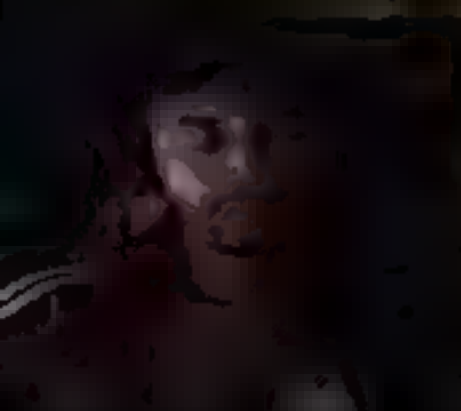
TAKUO (SHIRAI) YAMAGUCHI

HIROAKI NAKAMOTO

KAZUMASA KUBOTA

Art Director

YOSHIO KAWA



CAST

Lead Character Actor

MASAO SAKURAI

Competition Arranger

YOSHIO UCHIDA

Lead Sound Designer

KOSUKE WADA

Sound Designer

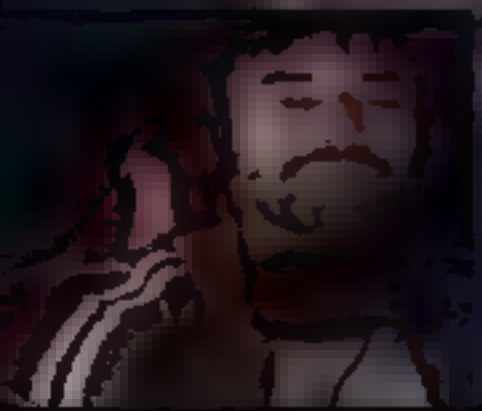
YOSHIO KATO



Conclusion

Abstract

MOBILE, ALABAMA.



Character Race Models

Leon & Kennedy

CHRISTIAN DORR

Ashley Graham

BROCK WIZANT

Technical Support

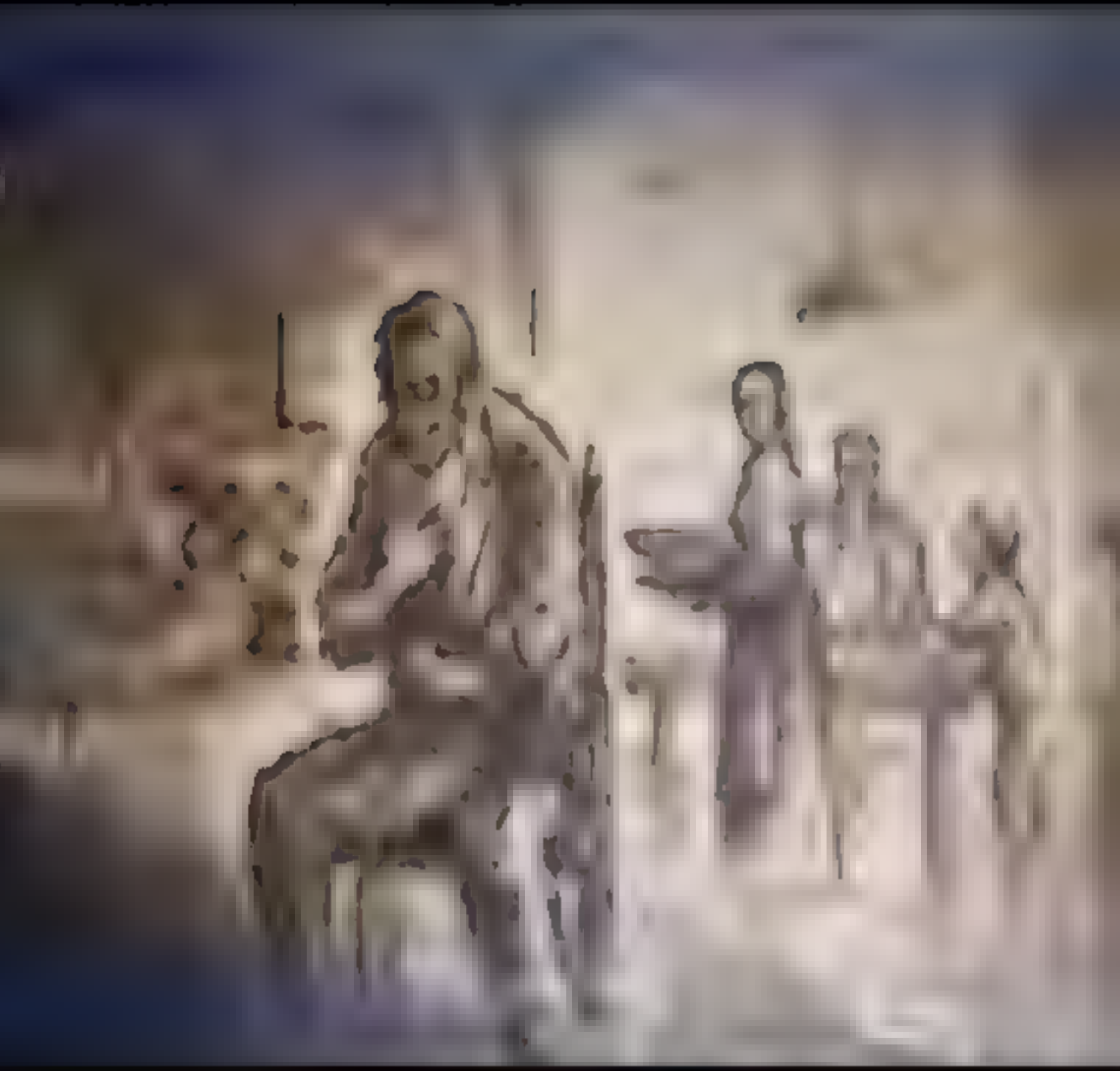
NACKI SATAMOTO

3D Character Model

Chronicles

ing Hardware

US



Chengdu, China

Wang Kang
Wang Kang
Wang Kang

Wang Kang
Wang Kang
Wang Kang



Wang Kang





МОСКОВСКИЙ
ТЕАТР
МЮЗИКЛА
10 СЕЗОН

ЮБИЛЕЙНЫЙ
СЕЗОН

ПРАЙМ ТАЙМ



МЮЗИКЛ

с 5
ДЕКАБРЯ

44951 952 35 59





**Боритесь
с хулиганством!**

Работник милиции, решительно пресекай всякое нарушение общественного порядка. Помни, что безнаказанность поощряет хулиганов и других нарушителей.



ALONE
IN THE
DARK



**ВСЕГДА
не верьте
тому что
кажется,
верьте
ТОЛЬКО
доказательствам.**



PIC•COLLAGE

Чарльз Диккенс. «Большие надежды» 1861 г.